

Direction des bibliothèques

AVIS

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.



Université de Montréal

Titre:

La distribution adipeuse en lien avec le métabolisme du glucose et de l'insuline chez les femmes obèses post-ménopausées

Par

Benoit Tousignant

Faculté de médecine

Département de nutrition

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade

Maîtrise ès sciences (M.Sc.) – nutrition

Option recherche

Août, 2007



©Benoit Tousignant, 2007



Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Le mémoire intitulé :
La distribution adipeuse en lien avec le métabolisme du glucose et de l'insuline chez les
femmes obèses post-ménopausées

Présenté par :
Benoît Tousignant

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Mme Hélène Delisle
Président rapporteur

M. Rémi Rabasa-Lhoret
Directeur de recherche

Mme Stéphanie Chevalier
Membre du jury

Résumé

L'obésité centrale est reconnue pour son lien avec l'insulinorésistance. Par contre, des études récentes suggèrent que le stockage adipeux périphérique préserve la sensibilité à l'insuline. Avec ces informations, nous avons émis l'hypothèse que le ratio de la masse grasse périphérique sur la masse grasse centrale pourrait prédire la sensibilité à l'insuline.

Ce travail passe en revue l'étiologie de l'obésité ainsi que le métabolisme et les déterminants des dépôts adipeux. Les facteurs influençant la sensibilité à l'insuline, les conséquences de l'insulinorésistance et les méthodes utilisées pour mesurer la sensibilité à l'insuline y sont aussi présentés

Notre ratio corrèle avec différents index de la sensibilité à l'insuline et prédit l'aire sous la courbe lors de l'hyperglycémie provoquée oralement et l'infusion de glucose lors du clamp euglycémique hyperinsulinémique.

Nous pouvons donc conclure que le ratio de masse grasse périphérique sur la masse grasse centrale est un bon indicateur de la sensibilité à l'insuline.

Mots clés : Distribution adipeuse ; résistance à l'insuline ; absorption bi-photonique à rayons X ; clamp euglycémique hyperinsulinémique ; hyperglycémie provoquée par voie orale.

Abstract

Central obesity is known to have deleterious effects on insulin sensitivity. Peripheral fat mass, in contrast, seems to preserve insulin sensitivity. Our work hypothesis is that the ratio of peripheral fat mass on central fat mass would predict insulin sensitivity.

This work presents a review of the obesity etiology, determinants and metabolism of each depot. The factors influencing insulin sensitivity, the consequences of insulin resistance and measurement method of insulin sensitivity are also presented.

Our ratio is a good correlate of insulin sensitivity indices. Moreover it can predict area under the curve during oral glucose tolerance test and glucose infusion during the hyperinsulinemic euglycemic clamp.

Therefore, we can conclude that the ratio of peripheral fat mass over central fat mass is a good correlate of insulin sensitivity.

Keywords: Body fat distribution; insulin resistance; Dual X-ray Absorptiometry; hyperinsulinemic euglycemic clamp; oral glucose tolerance test

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract	ii
Table des matières.....	iii
LISTE DES FIGURES.....	v
LISTE DES TABLEAUX.....	vi
Liste des abréviations.....	vii
A- Introduction.....	10
B- Étiologie de l'obésité.....	13
1- Les cibles centrales et les effecteurs de la régulation de la balance énergétique.....	18
a- Les noyaux hypothalamiques.....	18
b- Principaux neuropeptides hypothalamiques	20
2- Effecteurs de la régulation à court terme	23
a- Les nutriments.....	23
b- Les hormones du tractus intestinal	24
c- Régulation à long terme de l'apport énergétique	25
d- La résistance aux effecteurs de la régulation à long terme	28
e- Conclusion de la section	29
3- Les différents dépôts adipeux et leurs impacts physiologiques.....	30
a- Le tissu adipeux abdominal	31
b- Les autres impacts métaboliques du tissu adipeux abdominal	33
c- Le tissu adipeux sous-cutané périphérique	35
d- Cytokines et hormones du tissu adipeux	36
4- Déterminants génétiques de la distribution adipeuse.....	39
5- Déterminants physiologiques de la distribution adipeuse	41
a- La lipoprotéine lipase.....	41
b- La lipase hormono-sensible	43
c- Le cortisol et l'obésité viscérale.....	46
C- Sensibilité à l'insuline.....	49
1- Facteurs modulateurs de la sensibilité à l'insuline	49
2- Effets de l'insulinorésistance	50
3- Mesure de la sensibilité à l'insuline.....	51
D- Hypothèse de recherche	56
E- Méthodes et protocole de l'étude	57
1- Sujets.....	57
2- Séquence des tests.....	57
3- Échantillons sanguins à jeun.....	58
4- Hyperglycémie provoquée oralement (HGPO)	58
5- Clamp hyperinsulinémique euglycémique.....	58
6- Composition corporelle.....	59
7- Tomographie axiale assistée par ordinateur (CT Scan).....	59
8- Analyses statistiques	60
F- Résultats - Article	61
<i>Body fat distribution modulates insulin sensitivity in post-menopausal overweight and obese women: the MONET study</i>	<i>61</i>

G- Discussion	87
1- Insulinémie à jeun	87
2- Aire sous la courbe de l'insuline et le clamp euglycémique hyperinsulinémique	89
H- Conclusion	94
I- Bibliographie	96

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : La prévalence de l'obésité en 1978 et en 2004 au Canada.....	10
FIGURE 2 : La prévalence de l'obésité en 1995 et en 2005 aux États-unis.....	11
FIGURE 3 : Principales conséquences physiologiques de l'obésité.....	12
FIGURE 4 : La balance énergétique	14
FIGURE 5 : Facteurs influençant la balance énergétique.....	16
FIGURE 6 : Résumé de la régulation centrale par les neuropeptides.....	22
FIGURE 7 : Intégration des signaux par l'hypothalamus.....	25
FIGURE 8 : Importance de la leptine observée chez l'humain	28
FIGURE 9 : Les différents profils de cholestérol LDL.....	34
FIGURE 10 : Gain en masse grasse viscérale chez des jumeaux identiques.....	39
FIGURE 11 : Axe hypophyse - glande surrénale et LPL	47
FIGURE 12 : Représentation graphique du modèle homéostatique (HOMA)	53

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU I : Combinaison de l'IMC et du tour de taille dans l'évaluation des risques pour la santé	13
TABLEAU II : Les différents dépôts adipeux selon la localisation	30
TABLEAU III: Caractéristiques métaboliques des deux tissus adipeux principaux ...	44
TABLEAU IV : Principaux index de sensibilité à l'insuline à partir d'un échantillon à jeun ou d'une hyperglycémie oralement provoquée	55

Liste des abréviations

ACTH:	adrenocorticotropic hormone
AgRP :	agouti related protein
ALP:	atherogenic lipid profile
ASP :	acylation stimulating protein
AUC :	aire sous la courbe
BMP:	bone morphogenic protein
CART :	cocain –amphetamine related transcript
CCK :	cholécystokinine
CGRP :	calcitonin gene related protein
CRH :	corticotropin releasing hormone
CRP :	C-reactive protein
DXA:	dual energy X-ray absorptiometry
FSivGTT:	frequently-sampled intravenous glucose tolerance test
GH :	hormone de croissance
GIP:	gastric inhibitory peptide
GLP-1 :	glucagon-like peptide 1
GRP:	gastrin releasing peptide
h^2 :	héritabilité
HDL:	high density lipoprotein
HGF:	hepatocyte growth factor
HGPO :	hyperglycémie provoquée oralement
HOMA :	homeostatic model assessment
HSL:	hormone sensitive lipase
IGF-1:	insulin growth factor-1
IL:	interleukine
ISI :	insulin sensitivity index
IMC :	indice de masse corporelle
LDL :	low density lipoprotein
LPL :	lipoprotein lipase

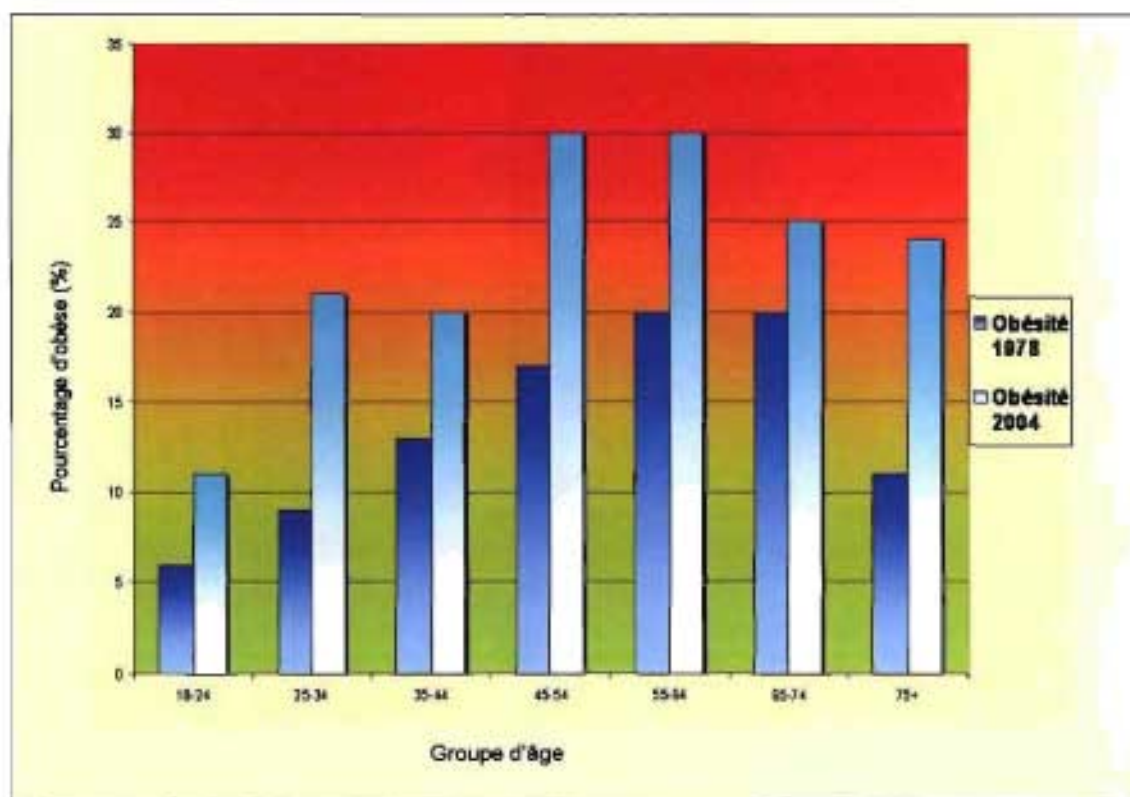
MC3R:	melanocortin receptor-3
MC4R:	melanocortin receptor-4
MCH:	melanin concentrating hormone
MCP-1 :	monocyte chemoattractant protein-1
MGC :	masse grasse centrale
MGP :	masse grasse périphérique
MGP/MGC :	masse grasse périphérique/masse grasse centrale
MGT :	masse grasse totale
MHO :	metabolically healthy obese
MMT :	masse maigre totale
M(t3) :	infusion par unité de poids total
Mm(t3) :	infusion par unité de masse maigre
α -MSH:	melanocyte stimulating hormone
NPY :	neuropeptide Y
NTS :	noyau du tractus solitaire
PAI-1 :	plasminogen activator inhibitor-1
PFA:	aire périfornicale
PYY :	peptide tyrosine-tyrosine
POMC:	proopiomelanocortin
PP:	pancreatic polypeptide
PPAR- γ :	peroxysome proliferator-activated receptor gamma
QUICKI :	quantitative insulin sensitivity check index
SAA :	serum amyloid A
SNP :	single nucleotide polymorphism
SNP :	système nerveux parasympathique
SNS :	système nerveux sympathique
STAT-3 :	signal transducer and activator of transcription -3
TAV:	tissue adipeux visceral
TGF- β :	transforming growth factor-beta
TNF- α :	tumor necrosis factor-alpha
TRH:	thyrotropin-releasing hormone

TSH:	thyroid stimulating hormone
TZD :	thiazolidinediones
VEGF:	vascular endothelial growth factor
VIH :	virus d'immunodéficience humaine
VLDL:	very low density lipoprotein

A- Introduction

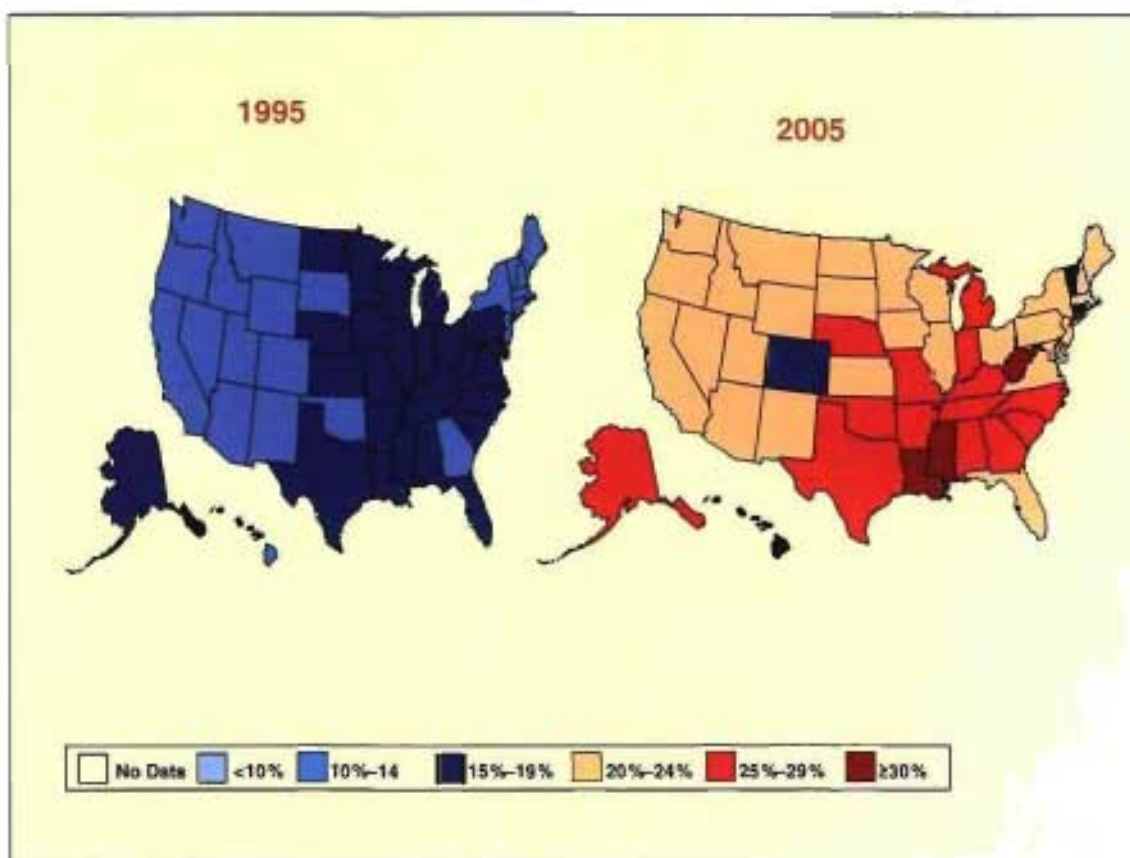
Les effets du surpoids et de l'obésité sont connus depuis plus de 2000 ans. Hippocrate nota que << la mort subite était plus fréquente chez les gens naturellement gras que chez les gens maigres >>. Pourtant, malgré toutes ces années et l'avancement des connaissances, la population occidentale engraisse presque à vue d'œil. Comme illustré à la figure 1, en 1978, 13,8% de la population canadienne était obèse. Vingt-six années plus tard, en 2004, le taux d'obésité s'élevait à 23,1%. Les États-Unis présentent un taux de prévalence de l'obésité parmi les plus élevés au monde (figure 2). En 1995, aucun état n'avait une prévalence au-dessus de 20%. Cependant, dix années plus tard, seulement quatre états (le pays en compte un total de cinquante) ont une prévalence en deçà de 20% et trois états atteignent même un taux supérieur à 30%.

FIGURE 1 : La prévalence de l'obésité en 1978 et en 2004 au Canada



Source : [1]

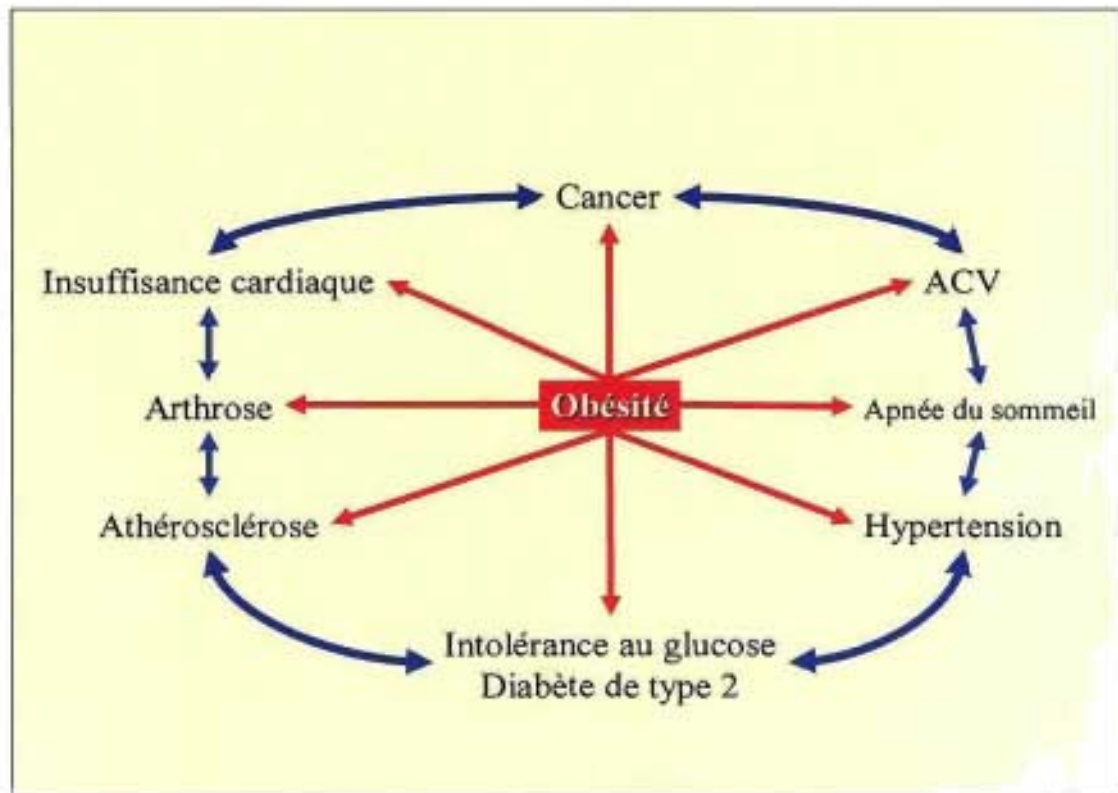
FIGURE 2 : La prévalence de l'obésité en 1995 et en 2005 aux États-unis



Source :[2]

Les conséquences du surpoids sont nombreuses et touchent tous les aspects de la santé humaine. Avec l'obésité, on observe une augmentation du risque de troubles psychosociaux et de troubles physiologiques, comme le résume la figure 3. Le surpoids et l'obésité affectent plusieurs systèmes physiologiques (cardiovasculaire, pulmonaire, endocrinien, rénal). De plus, une augmentation des risques de cancer est observée (homme : colon, rectum, prostate/ femme : système reproducteur, vésicule biliaire, seins) [3]. Aucun doute n'est donc possible en ce qui concerne le lien entre l'obésité et l'occurrence d'une mortalité prématurée.

FIGURE 3 : Principales conséquences physiologiques de l'obésité



Source : [3]

Mais comment l'obésité est-elle définie? La définition majoritairement utilisée lors des études de prévalence, comme celles présentées plus haut, se base l'indice de masse corporelle (IMC). Cette mesure fut au départ utilisée par les actuaires pour classifier les risques pour la santé de leurs clients en fonction de leur poids. Elle s'est ensuite établie comme une mesure clinique, surtout à cause de sa rapidité. L'IMC est corrélé avec les différentes pathologies énoncées plus haut. Cependant, des données récentes suggèrent que, pour un même IMC, les risques pour la santé ne semblent pas répartis également en fonction des mesures de la distribution adipeuse, comme la circonférence de la taille ou le ratio taille-hanche, et ce indépendamment du sexe et de l'ethnie [4-6]. En effet, une obésité plus centrale, ou androïde, est associée à des risques plus élevés qu'une accumulation en périphérie, ou gynoïde. Les récentes lignes directrices canadiennes présentées dans le tableau 1 catégorisent les risques reliés à l'obésité en fonction du tour de taille.

TABLEAU I : Combinaison de l'IMC et du tour de taille dans l'évaluation des risques pour la santé

IMC (kg/m ²)	CLASSE	Risque associé au tour de taille	
		Homme ≤ 102cm	Homme > 102 cm
		Femme ≤ 88 cm	Femme > 88 cm
<18,5	Poids insuffisant	Nul	Nul
18,5 à 24,9	Poids normal	Nul	Nul
25 à 29,9	Surpoids	Augmenté	Élevé
30 à 34,9	Obésité Type I	Élevé	Très élevé
35 à 39,9	Obésité type II	Très élevé	Très élevé
>40	Obésité type III	Extrêmement élevé	Extrêmement élevé

Note : Ces limites sont valables pour des sujets caucasiens seulement

Source : [7]

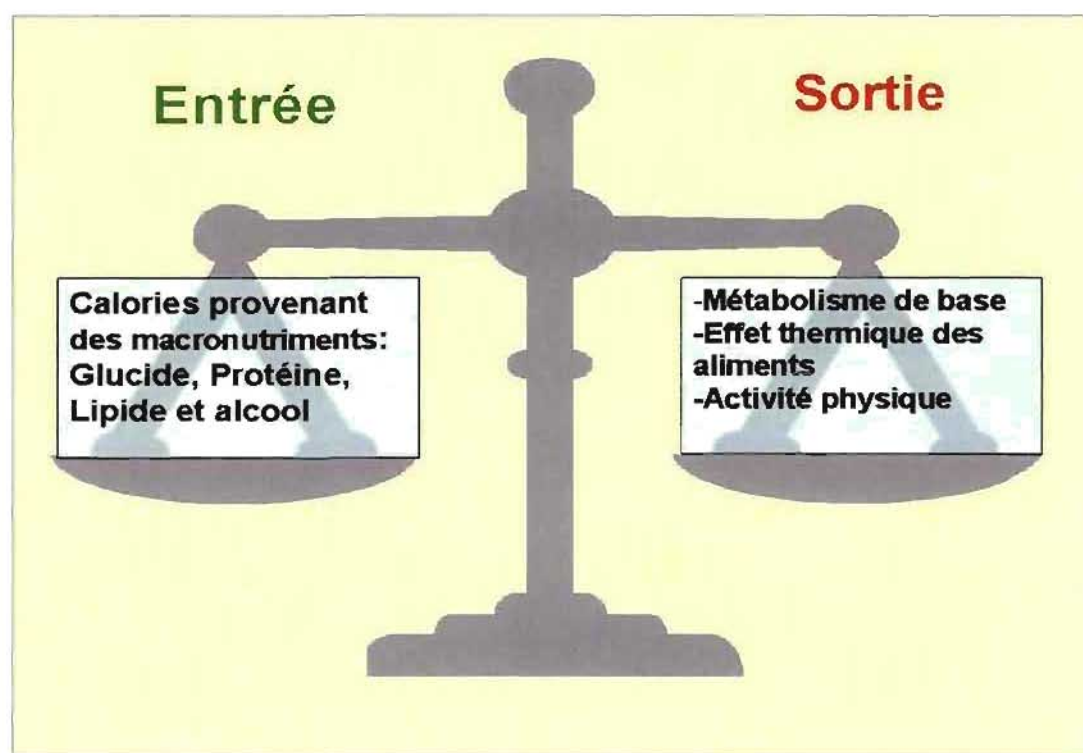
Des analyses approfondies entre la distribution adipeuse et l'élévation des risques pour la santé suggèrent que l'effet du tissu adipeux périphérique sur le profil métabolique diffère de celui du tissu adipeux abdominal. En effet, le gras viscéral est associé avec une dégradation du profil métabolique et une augmentation des risques de développer le diabète ou une maladie cardiovasculaire. Parallèlement, les personnes ayant une masse adipeuse périphérique augmentée présentent, pour le même IMC, des risques de diabète et de maladies cardiovasculaires diminués. Ceci suggère que la localisation du tissu adipeux est aussi importante que la quantité totale de masse grasse et ce, indépendamment du sexe [8]. Donc, un indice intégrant la contribution de ces différents dépôts permettrait de mieux définir les risques encourus et ainsi de prioriser les sujets les plus à risque. Ce mémoire présentera l'influence des différents compartiments adipeux sur le profil métabolique. La première partie sera consacrée à l'étiologie de l'obésité alors que la deuxième traitera des déterminants et des impacts des différents profils de distribution adipeuse sur la sensibilité à l'insuline.

B- Étiologie de l'obésité

B- Étiologie de l'obésité

L'obésité est issue d'un déséquilibre entre l'apport et la dépense d'énergie. Ce déséquilibre résulte de l'interaction d'une multitude de facteurs environnementaux (abondance de nourriture, rythme de vie sédentaire) et génétiques (métabolisme de base diminué, débalancements hormonaux affectant le contrôle de l'appétit, etc.). Les multiples interactions entre les gènes et l'environnement font de l'obésité une pathologie très hétérogène.

FIGURE 4 : La balance énergétique



L'impact exact des facteurs environnementaux et des facteurs psychosociaux est difficile à étudier car différents déterminants d'ordre psychologiques et culturels (entre autres la religion, la perception de soi, les influences familiales, l'ethnie, le statut socio-économique, etc.) biaisent les observations recueillies différemment selon les personnes, et ce biais est impossible à corriger lors des analyses de données. Les facteurs environnementaux vont affecter surtout la balance calorique [9]. Ils vont soit augmenter la prise d'énergie (par un accès plus facile aux aliments riches en sucres et

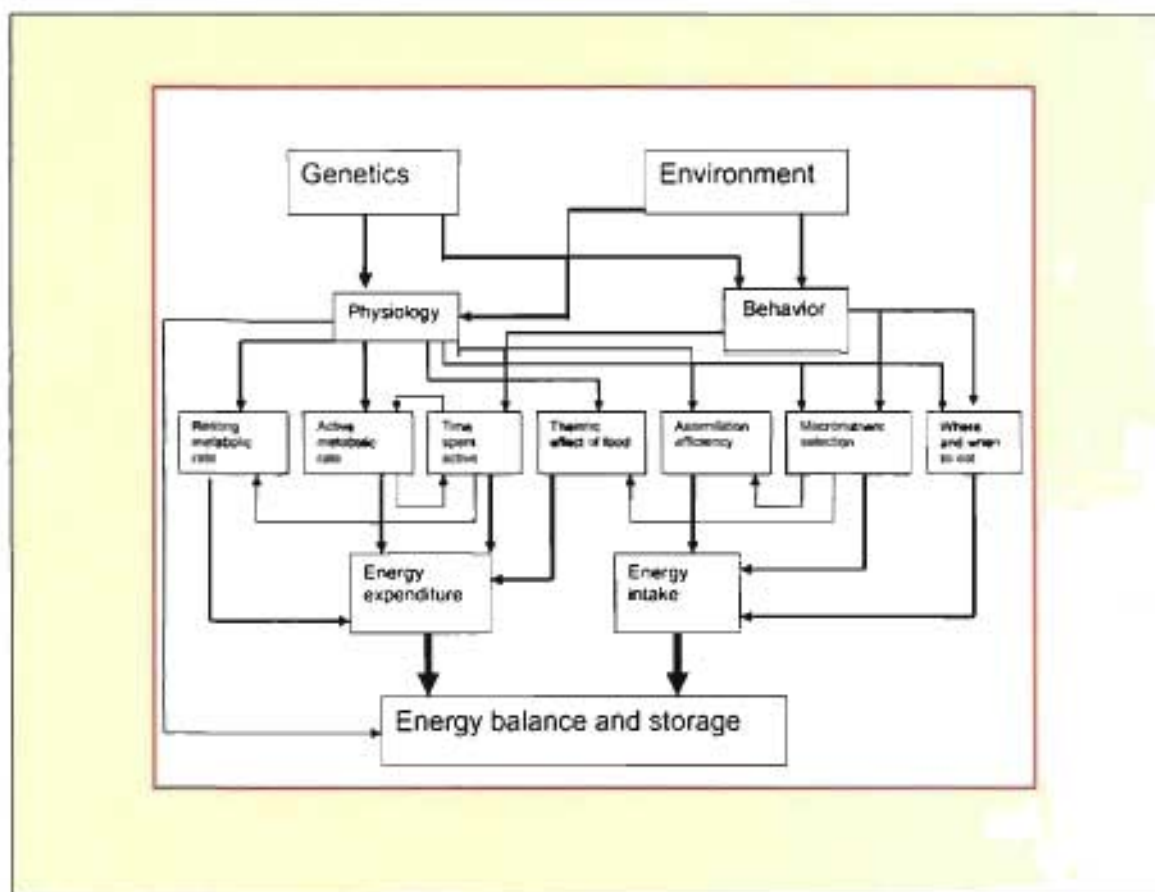
en gras, par exemple) ou diminuer la dépense énergétique (un parallèle est établi entre le temps passé devant le téléviseur et la prévalence de l'obésité) [9].

Les facteurs psychosociaux sont sans aucun doute une des clés permettant de mieux saisir l'étiologie de l'obésité. De l'influence de la culture populaire et de la publicité à l'impact des habitudes alimentaires familiales les comportements alimentaires sont très affectés par le milieu social de l'individu. En modifiant les stimuli incitant un individu à la consommation d'aliments, les facteurs psychosociaux court-circuitent la régulation physiologique et peuvent conduire à une augmentation plus que substantielle de l'apport alimentaire. Les principaux facteurs identifiés sont : 1) l'externalité (sensibilité aux facteurs externes (odeurs, période de la journée)), 2) la restriction (les individus restreints sont plus à risque d'hyperphagie boulimique (*binge eating*)), 3) les problèmes psychologiques ou émotionnels (la compensation d'un trouble émotionnel par une consommation d'aliments réconfortants (*comfort food*) peut, à long terme, amener une augmentation substantielle de l'apport énergétique) et 4) le stress (l'incapacité à maîtriser son niveau de stress, ainsi que la réaction individuelle au stress) pourraient être associés à une prise pondérale. Les conséquences physiologiques seront abordées plus tard dans ce document) [9].

L'hérédité est, selon les études, responsable de 30% à 80% du poids corporel [10, 11]. La génétique de l'obésité se présente sous deux formes : la première forme est dite monogénique, car elle est issue de la mutation d'un seul gène, et la seconde est dite polygénique et elle est issue du cumul des variantes de plusieurs gènes qui interagissent avec un environnement défavorable et mènent ainsi à l'obésité. Ces variations dans la séquence des gènes sont appelées polymorphisme (SNP – *single nucleotide polymorphism*). Pour la forme monogénique, une vingtaine de syndromes génétiques rares (Prader-Willi, Cohen, Alström et Bardet-Biedl sont les plus connus), de même que des mutations de gènes associés avec la voie de la leptine et des mélanocortines ont été identifiées[12]. Dans la seconde forme, plus fréquente, l'influence respective de chacune des mutations est faible, mais la combinaison de celles-ci crée une prédisposition à la prise de poids. C'est le jumelage de ces différentes prédispositions avec un environnement défavorable qui conduit à l'obésité. Ces polymorphismes peuvent moduler la fonction ou la transcription d'une protéine.

Par exemple, un individu hétérozygote dont une des deux allèles est modifiée produit une protéine moins fonctionnelle ou une quantité moindre de protéines. Ces impacts, qui sont parfois combinés à une régulation altérée de la transcription de la protéine, génèrent des effets physiologiques moins efficaces reliés à ce transcrit.

FIGURE 5 : Facteurs influençant la balance énergétique



Source : [13]

Certaines familles semblent manifester une tendance à la prise de poids comparées avec d'autres. Avant d'expliquer cette différence par la génétique seule, il est à considérer que les membres d'une même famille partagent souvent un même niveau d'éducation, une hygiène de vie et des habitudes alimentaires semblables. Malgré tout, plusieurs localisations chromosomiques (chromosomes 2, 5, 10, 11, 19 et 20) ont été identifiées et sont associées à au moins sept gènes. En tout, une soixantaine de régions chromosomiques ont été reliées de près ou de loin à la gestion de la balance énergétique ou du poids [14].

La physiologie de l'apport énergétique comporte deux types de régulations temporelles, à court terme et à long terme, qui interagissent dans le but de moduler l'entrée d'énergie. La régulation à court terme est surtout dédiée à l'initiation et à l'arrêt de la prise alimentaire et elle influe peu sur l'adiposité corporelle [15]. La régulation à long terme, pour sa part, permet la gestion des stocks énergétiques ainsi que l'harmonisation de l'apport et de la dépense énergétique. Les deux régulations s'entrecroisent pour assurer une rétroaction, accentuant ainsi le contrôle des stocks énergétiques. La régulation à long terme a préséance sur la régulation à court terme, ce qui en fait la principale responsable de la régulation du poids et de l'adiposité [15, 16]. Il existe trois grandes catégories d'effecteurs pour ces deux régulations : les nutriments, les signaux provenant de la périphérie, surtout du tractus intestinal et des adipocytes, et finalement les signaux centraux, majoritairement situés au niveau de l'hypothalamus et du tronc cérébral. Ces signaux peuvent être distribués par voie nerveuse, humorale ou sanguine. Les prochains paragraphes seront dédiés à la description des principaux effecteurs de la gestion de l'apport énergétique chez l'humain.

1- Les cibles centrales et les effecteurs de la régulation de la balance énergétique

Pour permettre une meilleure compréhension des différents effecteurs à court et à long terme, une révision des structures et des principaux neurotransmetteurs impliqués dans la gestion de la balance énergétique s'impose. L'emphasis est mise sur les différents noyaux hypothalamiques car ceux-ci sont responsables de l'intégration de la majorité des signaux reliés à l'homéostasie énergétique, et donc du contrôle de la masse corporelle. Les signaux périphériques, nerveux ou hormonaux, ciblent la stimulation ou l'inhibition de la sécrétion des différents neurotransmetteurs. Cette modulation des neurotransmetteurs influence l'appétit, la satiété et la satiété modifiant ainsi la balance énergétique.

a- Les noyaux hypothalamiques

Le noyau arqué

Le noyau arqué est le lien entre la circulation sanguine périphérique et les différents noyaux hypothalamiques. Il est situé à proximité de l'éminence médiane, ce qui lui donne accès à la partie la plus perméable de la barrière hémato-encéphalique et lui permet de capter les différents messages provenant de la périphérie [17]. Par sa position privilégiée, le noyau arqué sert de relais entre la périphérie et les autres noyaux hypothalamiques responsables de la gestion de la balance énergétique (paraventriculaire, ventromédian, aire latérale et périfornicale ainsi que dorsomédian). Il contient deux populations principales de neurones : les neurones orexigènes (NPY (*neuropeptide Y*) /AgRP (*Agouti related protein*)) et les neurones anorexigènes (POMC (*proopio melanocortin*)/CART (*cocaine-amphetamine related transcript*)). Le noyau arqué influence donc les deux côtés de la balance énergétique.

Le noyau paraventriculaire

Ce noyau sert de jonction entre les mécanismes régulateurs de l'appétit et les mécanismes endocriniens contrôlant le métabolisme énergétique. Il reçoit des innervations provenant du noyau arqué et possède des neurones sécrétant du CRH (*corticotropin releasing hormone*) et du TRH (*thyrotropin-releasing hormone*) se

projetant vers l'hypophyse [18, 19]. Sous l'effet du CRH, l'hypophyse relâchera de l'ACTH (*adrenocorticotropic hormone*) ciblant la glande surrénale (androgènes, cortisol et aldostérone) et sous l'effet du TRH, elle sécrètera de la TSH (*thyroid stimulating hormone*) qui augmente la sécrétion d'hormones thyroïdiennes. D'autres neurones projettent vers les neurones préganglioniques de la moelle épinière (système nerveux sympathique), le noyau moteur dorsal du nerf vague (système nerveux parasympathique) et le tronc cérébral [20-22]. La teneur des liens reliant le noyau paraventriculaire à ces structures est encore indéfinie, mais suggère un rôle crucial de celui-ci dans l'intégration de signaux concernant l'apport alimentaire et la dépense énergétique.

Les noyaux dorsomédian et ventromédian

Ces deux noyaux ont des rôles reconnus au niveau de la balance énergétique mais une incertitude demeure dans la façon exacte dont ils agissent sur l'apport alimentaire. La destruction de ces noyaux entraîne une hyperphagie et l'obésité [23], ce qui confirme leur rôle dans le maintien de la balance énergétique.

L'aire latérale et l'aire périfornicale

Ces aires sont le siège des neurones sécrétant les orexines et la MCH (*melanin concentrating hormone*). Leur destruction mène à l'aphagie, à l'adipsie et à la perte de poids. Les neurones de ces zones projettent eux aussi dans l'hypothalamus et vers d'autres noyaux du système nerveux central (noyau du tractus solitaire, et noyau moteur dorsal).

En résumé, les noyaux hypothalamiques agissent à différentes étapes : le noyau arqué reçoit de la périphérie les signaux sur l'état des réserves, sur le niveau d'utilisation des différents substrats ainsi que sur l'énergie disponible dans le tractus intestinal. L'intégration de ces différents signaux génère un signal qui est envoyé au noyau paraventriculaire qui, lui, agit sur la prise alimentaire et sur la dépense énergétique. Les deux autres noyaux (dorsomédian, ventromédian ainsi que l'aire périfornicale) ont un rôle principalement régulateur en interagissant avec les autres noyaux hypothalamiques ou directement au niveau de leurs cibles. Ce système asymétrique en faveur de l'assouvissement des besoins alimentaires a assuré la survie jusqu'à nos jours.

b- Principaux neuropeptides hypothalamiques

Le neuropeptide Y (NPY) et l'agouti related protein (AgRP)

Le NPY est un des plus importants orexigènes connus [24]. Il est parmi les neurotransmetteurs les plus abondants du système nerveux central et le noyau arqué de l'hypothalamus est le site qui en contient le plus [25]. Le niveau hypothalamique de NPY est directement relié au statut énergétique et son niveau augmente avec le jeûne [26]. Le niveau basal varie de façon circadienne, à l'inverse du cycle des hormones anorexigènes comme la leptine [24]. Ce neurotransmetteur est un des liens entre les détecteurs de l'état des réserves énergétiques (système nerveux central et périphérique, système gastro-intestinal et système endocrinien) et les effecteurs de la dépense énergétique et du contrôle de l'apport alimentaire (système nerveux sympathique et parasympathique et hormones thyroïdiennes). L'administration centrale de NPY chez les rongeurs entraîne une hyperphagie [27], ainsi qu'une inhibition de la thermogenèse des adipocytes bruns [28], de l'activité nerveuse sympathique [29] et de l'axe thyroïdien [30]. Ces effets sont reliés à une augmentation de la prise calorique ou à une diminution de la dépense énergétique, ce qui vient supporter son rôle de pivot dans l'ajustement de la balance énergétique.

L'AgRP est présent seulement dans le noyau arqué de l'hypothalamus et est toujours co-exprimé avec le NPY. Comme ce dernier, son niveau augmente avec le jeûne [26]. L'AgRP ne possède pas de récepteur propre. Il est plutôt l'antagoniste endogène sélectif des récepteurs aux mélanocortines 3 et 4 (MC3R et MC4R). Ces récepteurs sont la cible des POMC, impliqués dans la régulation de la balance énergétique [31]. La liaison de l'AgRP à ces récepteurs réduit la dépense énergétique suite à une diminution de la thermogenèse, une augmentation de l'efficacité énergétique et une hyperphagie [32]. Par contre, quelques études le proposent comme un agoniste inverse, c'est-à-dire que non seulement il empêcherait le ligand naturel, POMC, de se lier à son récepteur, mais il pourrait aussi activer une voie de signalisation particulière avec des effets inverses [33, 34]. À l'inverse du NPY, dont l'effet est relativement court, une injection d'AgRP augmente l'apport alimentaire durant une semaine [35].

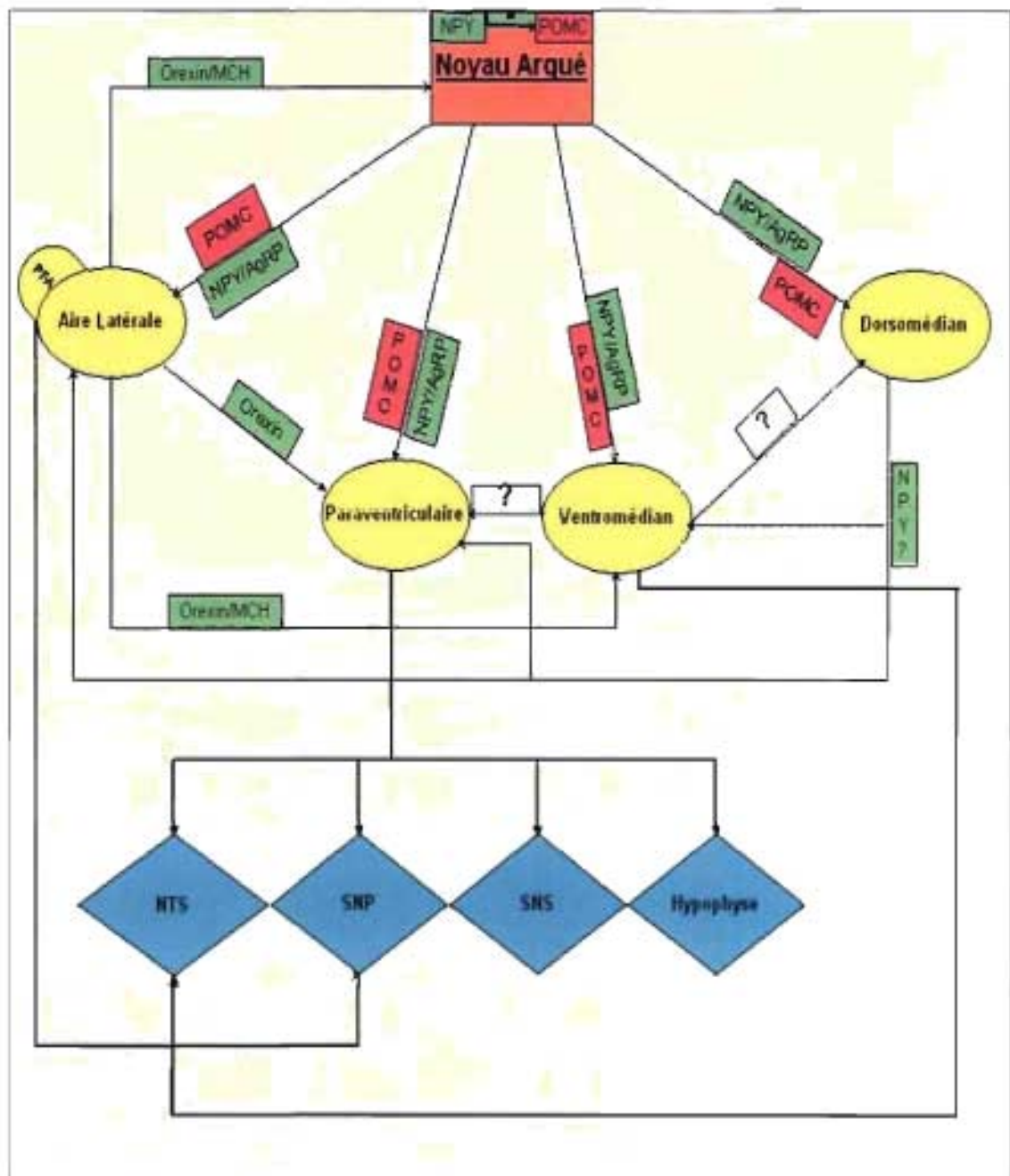
La proopiomelanocortine (POMC)

Les neurones exprimant la POMC sont anorexigènes et tendent à augmenter la dépense énergétique. Ces neurones se situent dans le noyau arqué de l'hypothalamus et projettent au niveau des quatre centres hypothalamiques principaux de régulation de la balance énergétique pour contrer l'effet des neurones NPY/AgRP. Les cibles de ces deux types de neurones sont souvent les mêmes, mais leurs effets sont inverses. POMC est un précurseur de la α -MSH (*melanocyte stimulating hormone*) qui agit sur les récepteurs MC3R et MC4R. La α -MSH active l'axe thyroïdien [36], le système nerveux sympathique, le tissu adipeux brun [37] et la thermogenèse alimentaire [38]. Chez l'humain, un défaut génétique du récepteur MC4R entraîne une obésité sévère et prématurée [39]. Le rôle de MC3R reste encore à préciser chez l'humain malgré qu'une mutation du gène encodant ce récepteur soit associée à l'obésité morbide [40]. Il existe une double inhibition des neurones POMC : une première dans le noyau arqué, où des neurones NPY inhibent directement les neurones POMC [41] et la seconde par l'AgRP, antagoniste des récepteurs de POMC. La double inhibition des neurones POMC n'est pas compensée par une inhibition inverse. Effectivement, l'inhibition des neurones NPY par les différentes populations de neurones POMC est inexistante [41]. Il y a donc une inégalité favorisant le système orexigénique plutôt que le système anorexigène. D'un point de vue évolutif, il est logique que l'humain soit plus stimulé à manger qu'à jeûner, garantissant ainsi sa survie.

La melanin-concentrating hormone (MCH) et les orexines

La MCH et les orexines sont majoritairement exprimées dans le noyau latéral et la zone périfornicale de l'hypothalamus. L'injection de MCH dans le système nerveux central stimule la prise alimentaire et diminue la dépense énergétique [42]. Les orexines, se présentent sous deux formes : orexine A et orexine B. Ces peptides augmenteraient la prise alimentaire en retardant les signaux de satiété [43].

FIGURE 6 : Résumé de la régulation centrale par les neuropeptides



Abréviations: NPY- Neuropeptide Y, POMC- Proopiomelanocortine, MCH- Melanin concentrating hormone, PFA- Aire périfornicale; NTS- Noyau du tractus solitaire, SNP- Système nerveux parasympathique, SNS- Système nerveux sympathique

Rectangle vert: Voie orexigène / **Rectangle Rouge:** voie anorexigène/

Ellipse jaune: Aires hypothalamiques/ **Losange Bleu:** cibles efférentes de l'hypothalamus

2- Effecteurs de la régulation à court terme

a- Les nutriments

L'ingestion des différents nutriments régule plus ou moins efficacement l'apport alimentaire. Mayer a été le premier à suggérer que le glucose pourrait réguler l'appétit [44]. Les hypoglycémies et l'inhibition du métabolisme du glucose par le 2-D-deoxy-glucose augmentent la faim ainsi que l'apport alimentaire [45]. Il existe deux classes de neurones gluco-sensibles, qui, lorsque stimulés ou inhibés, affectent soit la sécrétion centrale de NPY ou celle de α -MSH [46]. Parallèlement, l'ingestion de protéines augmente la satiété à court terme [47], mais les mécanismes ne sont pas encore clairement identifiés. Les acides aminés précurseurs de neurotransmetteurs monoaminés diminuent l'apport alimentaire en jouant, par exemple, sur la concentration de sérotonine, neurotransmetteur reconnu comme diminuant l'appétit [48, 49].

Des données recueillies chez le babouin semblent indiquer que l'infusion intraveineuse d'acides gras diminue l'ingestion de nourriture [50]. Les lipides ont longtemps été perçus comme ayant un impact plus grand sur la satiété que les glucides. Les études comparant ces deux macronutriments ont démontré qu'à densité énergétique, palatabilité et quantité d'énergie égales, les glucides ont le même effet que les lipides sur la satiété [51]. Malgré l'effet comparable aux glucides engendré par l'ingestion de gras sur la satiation et la satiété, une diète riche en gras semble tout de même provoquer une prise de poids causée par la densité énergétique plus grande. En effet, dans quelques études bien contrôlées, la densité énergétique était reliée positivement à l'apport calorique [51].

Il est important de bien spécifier que, malgré la présence de rétroaction négative des nutriments sur l'apport alimentaire, ces mécanismes ont seulement un effet à court terme et leur impact est facilement outrepassé et modulé par les autres mécanismes de gestion du poids et de l'adiposité.

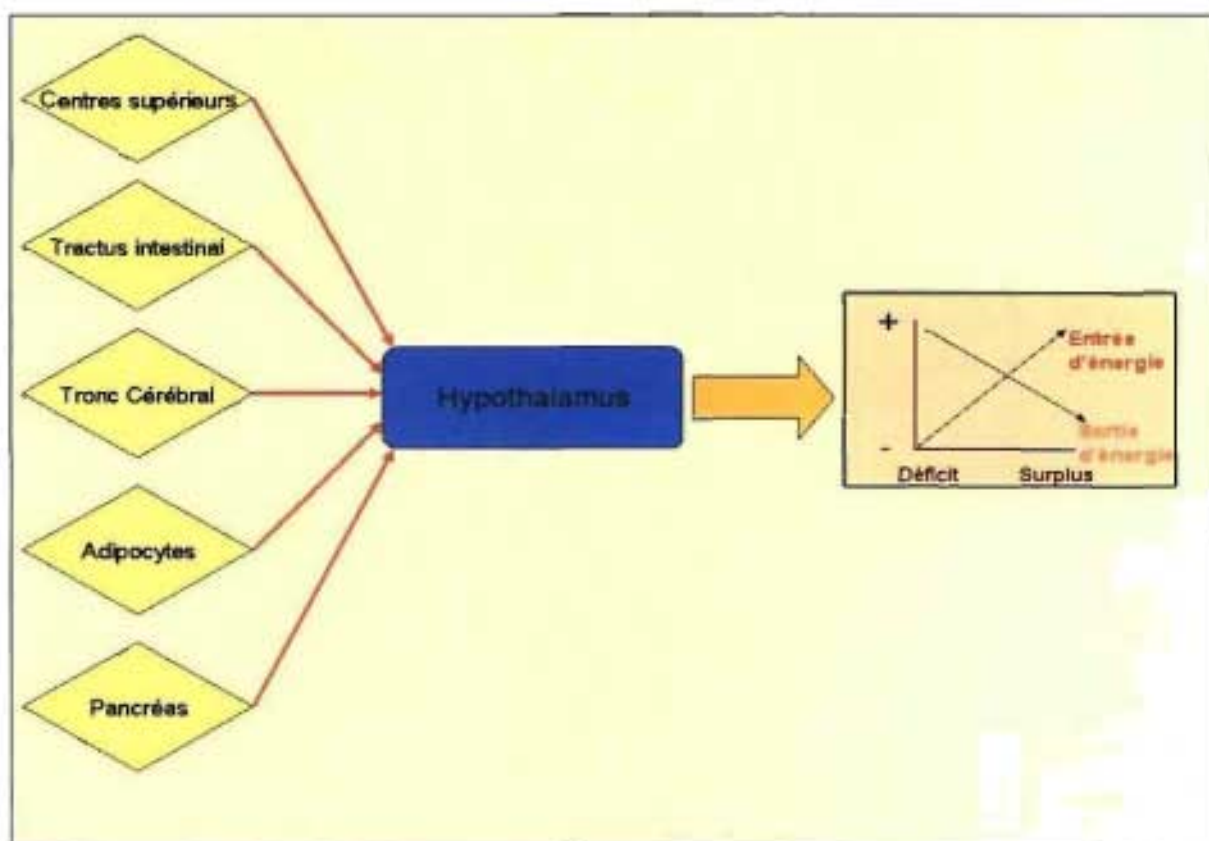
b- Les hormones du tractus intestinal

Ces hormones peptidiques exercent leurs principaux effets au niveau du système nerveux central, mais il n'est toujours pas élucidé si elles ont aussi des effets périphériques. Il est d'ailleurs à noter que le système digestif n'est pas le seul endroit où la production de ces régulateurs est possible car il semble y avoir une sécrétion au niveau du système nerveux central pour certains d'entre eux. L'effet de cette sécrétion centrale, aussi petite soit-elle, est notable. Les hormones secrétées en périphérie doivent traverser la barrière hémato-encéphalique, causant une diminution considérable des effets associés. Pour diminuer le blocage au niveau de cette barrière, plusieurs hormones stimulent parallèlement le nerf vague afin de potentialiser leur(s) effet(s).

La CCK (cholécystokinine), le PYY (peptide tyrosine-tyrosine) et le GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*) sont associés à une diminution de l'apport alimentaire. Ils sont sécrétés par différentes régions du tractus intestinal (duodénum, jéjunum et iléum) au contact du bolus alimentaire avec la paroi intestinale. La ghreline est aussi sécrétée par le tractus intestinal (estomac et duodénum) et l'augmentation de sa concentration sanguine est liée à une augmentation de l'appétit. Sa sécrétion est inhibée par l'arrivée de nutriments dans l'estomac [15, 52]. Plusieurs autres peptides sécrétés par le tractus intestinal sont connus pour jouer un rôle dans la gestion de l'apport alimentaire, mais les connaissances sur leurs effets sont encore très rudimentaires. De ceux-ci on compte : l'oxytomodulin [53-55], l'apolipoprotéine A-IV [56], le Bombésin/GRP (*gastrin releasing peptide*) [57], le GIP (*gastric inhibitory peptide*) [58] et la neuromédine B [59]. Le pancréas secrète aussi plusieurs peptides qui régulent ce processus dont l'amyline [60], le CGRP (*calcitonin gene related protein*) [61], le PP (*pancreatic polypeptide*) [62], le glucagon [63], l'enterostatine et la somatostatine [64, 65]. Ces hormones sont reconnues pour inhiber la prise alimentaire, mais l'effet individuel de ces hormones est faible. Par contre la combinaison de leurs effets individuels sur la satiété et la satiété ajoutée à l'impact de la CCK, du PYY et du GLP-1 résulte en un effet additif augmentant de beaucoup

leur impact. Cette additivité est rendue possible par l'emprunt d'une voie commune, le nerf vague, et des cibles centrales pratiquement identiques [66].

FIGURE 7 : Intégration des signaux par l'hypothalamus



c- Régulation à long terme de l'apport énergétique

L'insuline et la leptine agissent aussi au niveau hypothalamique et ont un impact beaucoup plus important que les signaux à court terme sur la balance énergétique. Ces hormones modulent toutes les fonctions liées à la prise alimentaire ainsi que l'effet des régulateurs à court terme. Ces deux peptides augmentent la réponse du tronc cérébral à la CCK, diminuant de ce fait l'apport alimentaire [67, 68]. L'insuline et la leptine modulent aussi la réponse des neurones glucosensibles, ajustant ainsi la sensibilité de ceux-ci en fonction des stocks énergétiques [46].

L'insuline

L'insuline est mieux connue comme étant responsable de l'homéostasie du glucose sanguin, assurant l'entrée de celui-ci dans les différentes cellules insulino-dépendantes. Nous nous concentrerons pour l'instant sur son impact sur l'homéostasie énergétique. L'insuline a été une des premières hormones reliées à l'adiposité [69]. Son niveau sanguin augmente en présence d'une balance énergétique positive et diminue si la balance énergétique est négative [70]. Le niveau basal d'insuline est déterminé par la résistance des tissus périphériques à son effet. Cette résistance varie majoritairement en fonction de l'état des stocks énergétiques; les adipocytes ayant un fort contenu en triglycérides seront moins sensibles à l'effet de l'insuline que des adipocytes plus petits. L'insuline agit en rétroaction selon les réserves, mais l'information est mise à jour constamment selon l'apport alimentaire. Le glucose est le nutriment ayant le plus d'impact sur les concentrations d'insuline [71]. Le taux d'insuline est aussi un reflet de la consommation des 24 dernières heures en protéines [72]. Les gras alimentaires influencent peu la sécrétion d'insuline [72], mais semblent nécessaires au plein potentiel de son action [73]. L'insuline passe la barrière hémato-encéphalique via un mécanisme de transport saturable [74]. Le niveau d'insuline centrale dépend de la quantité transportée à travers la barrière hémato-encéphalique. Cependant il a été suggéré qu'une faible quantité d'insuline pourrait être synthétisée au niveau central. La sécrétion centrale d'insuline expliquerait les divergences entre les concentrations centrale et plasmatique d'insuline, mais cette hypothèse est controversée [75]. L'administration d'insuline directement dans le système nerveux central diminue l'apport énergétique et le poids. Elle inhibe la voie anabolique (NPY) [76] et stimule la voie catabolique (POMC) [77]. Son récepteur se retrouve sur plusieurs noyaux de l'hypothalamus : dorsomédian, ventromédian, arqué et paraventriculaire. La diminution de l'expression du récepteur au niveau du noyau arqué conduit à l'hyperphagie et à une obésité subséquente. Cette hyperphagie peut donc être observée en cas d'hyperinsulinémie périphérique si le passage de la barrière ne se fait plus normalement [78].

La leptine

La leptine a été découverte plus récemment et son rôle, contrairement à l'insuline, est principalement lié à l'homéostasie énergétique ainsi qu'à la gestion des réserves énergétiques. D'autres rôles lui sont attribués, comme la mise en branle de la puberté et un contrôle au niveau du cycle menstruel chez la femme, mais ces rôles sont liés à l'état des réserves énergétiques. La leptine est sécrétée en majeure partie par les adipocytes blancs en fonction de leur contenu en triglycérides, mais de petites doses sont aussi produites par l'épithélium de l'intestin, du fundus gastrique, des glandes mammaires ainsi que par le muscle squelettique et le cerveau [79]. Sa sécrétion est fortement reliée à l'adiposité, mais le jeûne et la restriction énergétique diminuent les taux de leptine indépendamment des changements d'adiposité, tout comme la surconsommation induit une augmentation de son taux avant l'induction d'un changement significatif du taux de gras corporel [80, 81]. Une sécrétion basée sur un cycle circadien et des différences en fonction du sexe et de la phase du cycle menstruel (augmentée durant la phase lutéale) ont aussi été identifiées [82-84]. Au contraire de l'insuline, ces variations à plus court terme ne sont pas régies par la composition de l'apport énergétique. L'action de la leptine au niveau du cerveau se résume à l'inhibition de la production centrale de NPY et à l'activation de la production centrale de POMC et donc, à plus long terme, diminution du gras corporel et du poids corporel total [52]. Tout comme l'insuline, la leptine doit elle aussi traverser la barrière hémato-encéphalique en utilisant un procédé saturable via un récepteur [85]. Les glucocorticoïdes interfèrent, eux, avec les effets centraux de la leptine en diminuant de beaucoup son effet sur le poids et la prise alimentaire [86]. L'hypercorticisme observé avec l'obésité combiné avec un transport diminué de la leptine à travers la barrière hémato-encéphalique dû à la diète pourrait avoir un effet majeur sur l'impact de celle-ci [87].

FIGURE 8 : Importance de la leptine observée chez l'humain

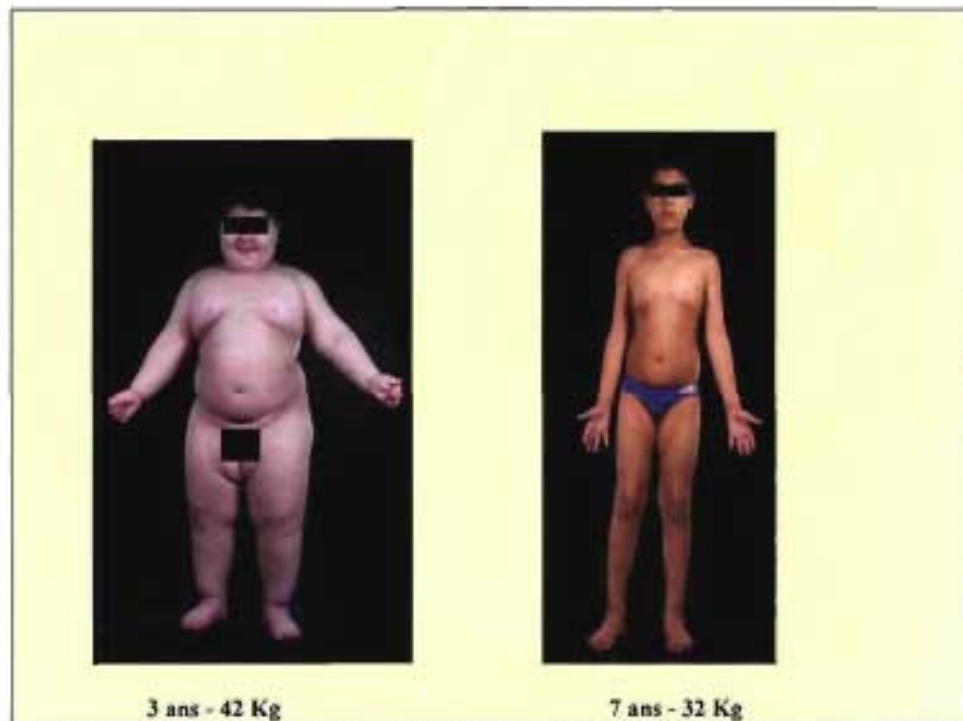


Figure : Déficience en leptine : le même enfant, avant le début du traitement avec la leptine recombinante et quelques années après le début du traitement. Source : [88]

d- La résistance aux effecteurs de la régulation à long terme

Les obèses ont des taux sanguins de leptine et d'insuline élevés. Par contre, ces niveaux ne produisent pas l'effet anorexigène normalement observé chez les gens de poids normal, ce qui supporte l'idée d'une résistance acquise[89]. Le ratio de la concentration cérébrospinale sur la concentration plasmatique de ces deux hormones est abaissé chez les gens présentant un surplus de poids. Ceci suggère que le transport à travers la barrière hémato-encéphalique est réduit chez les obèses par rapport aux gens de poids normal. Le transport de la leptine et de l'insuline à travers la barrière hémato-encéphalique semble affecté par les lipides de la diète. Une diète riche en gras diminue l'effet de la leptine principalement dû à une diminution du transport à travers la barrière hémato-encéphalique et cela avant même qu'un changement de poids soit observé [85]. Des souris nourries avec une diète contenant 45% de lipides devenaient résistantes à l'infusion périphérique de leptine en 16 jours et après 15 semaines, la

signalisation centrale était diminuée comparativement à une diète contrôle (10% de lipides) [90]. L'insuline est aussi affectée par une diète avec un fort contenu lipidique : le transport à travers la barrière hémato-encéphalique est diminué et une résistance périphérique à son effet s'installe [91, 92]. Nyslander et Schwartz [93] proposent une résistance centrale combinée à la leptine et à l'insuline due à l'utilisation de certaines voies de signalisation cellulaires communes. Le modèle de rat Zucker, ayant une déficience au niveau du récepteur à la leptine, supporte cette théorie : l'insuline est incapable de produire son effet central, empêchée par la mutation du récepteur. Cette résistance combinée serait due à la diminution d'un facteur de transcription, STAT3 (*signal transducer and activator of transcription -3*), responsable de la régulation de médiateurs-clés communs aux deux hormones [94].

e- Conclusion de la section

Le corps humain a survécu à travers le temps parce qu'il était capable de résister aux famines, rendant les systèmes orexigènes supérieurs aux systèmes anorexigènes, qui, eux, sont contrôlés par deux hormones utilisant en partie des voies communes et qui sont affectées par les mêmes stimuli. Ce talon d'Achille est indéniablement lié à la prise de poids conduisant à l'obésité.

3- Les différents dépôts adipeux et leurs impacts physiologiques

Les différents dépôts adipeux ont des impacts différents sur la santé selon la prédominance abdominale ou périphérique des surplus. Un stockage adipeux avec une prépondérance abdominale sera généralement dénommé obésité centrale ou androïde. Ce type d'obésité est identifiable par des mesures simples (tour de taille, DXA) et inclut donc de facto les deux types de tissus adipeux retrouvés à ce niveau (sous-cutané et viscéral). L'obésité viscérale concerne spécifiquement le tissu adipeux intra abdominal augmenté, identifiable avec l'utilisation de mesures plus poussées comme la tomographie axiale assistée par ordinateur. L'obésité avec une prépondérance périphérique sera qualifiée de gynoïde ou périphérique. Dans la section subséquente, il sera question des impacts respectifs des différents tissus adipeux en fonction de la localisation (abdominale et périphérique). Le tableau 2 présente ces dépôts distincts ainsi que différentes dénominations qui leurs sont attribuées. Une attention plus particulière sera portée au métabolisme du glucose et de l'insuline.

TABLEAU II : Les différents dépôts adipeux selon la localisation

Dépôts	Divisions	Synonymes
Viscéral	Intrapéritonéal	Intraabdominal, omental, central viscéral
	Rétropéritonéal	
Sous cutané	Tronculaire	Central sous-cutané, Suprailiaque
	Appendiculaire	Périphérique, fémoral, glutéal

* :Les divisions observées dans le tissu adipeux viscéral ne sont pas traitées dans cette revue de littérature, les différences de métabolisme étant minimes.

a- Le tissu adipeux abdominal

L'augmentation du risque pour la santé accompagnant l'obésité androïde a été mise en évidence au début des années 1950 [95]. Quelques décennies plus tard, les premières précisions sur l'obésité androïde nous viennent d'études épidémiologiques utilisant la circonférence de la taille comme mesure d'obésité abdominale ou encore le ratio de la circonférence de la taille sur la circonférence des hanches [96]. Un ratio de 0,95 chez l'homme et de 0,8 chez la femme est considéré comme androïde [6]. À IMC équivalent, une distribution adipeuse androïde ou centrale est associée à un taux de mortalité plus élevé et à des risques de dysfonctions métaboliques, comme le diabète de type 2, l'hyperlipémie, l'hypertension, l'athérosclérose, nettement plus élevés qu'une distribution gynoïde, ou périphérique [97]. Le ratio est une mesure adéquate lors d'études épidémiologiques, mais manque de précision quant à la portion viscérale et sous-cutanée du tissu adipeux central. Avec les avancées technologiques, il est maintenant possible de séparer ces deux tissus et donc de mieux définir leurs influences physiologiques respectives.

Le tissu adipeux viscéral (TAV)

L'augmentation du gras viscéral est associée à une augmentation des risques d'infarctus, d'angine, d'insulinémie et de glycémie à jeun élevée. De plus, il a été établi comme prédicteur du diabète de type 2 [96, 98, 99]. Le tissu abdominal sous-cutané est situé à l'extérieur de la couche musculaire abdominale alors que le tissu viscéral est localisé dans la face interne de la couche musculaire abdominale, près des viscères. Cette division amène une irrigation indépendante des deux dépôts, le tissu viscéral étant directement irrigué par le système sanguin portal, qui mène directement au foie après avoir traversé les adipocytes viscéraux [97]. Cette irrigation commune entre le tissu adipeux viscéral et le foie est la pierre angulaire des déficiences métaboliques attribuées au tissu adipeux viscéral. Ce dépôt est très sensible aux agents / hormones lipolytiques de sorte qu'il relâche une quantité notable d'acides gras libres dans le sang. Les acides gras libres provoquent une inhibition partielle de la voie de signalisation de l'insuline [100]. En présence d'une concentration augmentée d'acides

gras libres, l'insuline devient beaucoup moins efficace pour inhiber la production hépatique de glucose. Une hyperinsulinémie compensatoire est donc observée pour maintenir l'inhibition de la production de glucose hépatique. Dans le cas d'une production d'insuline inadéquate, comme pour un sujet diabétique, l'inhibition devient elle aussi insuffisante, et l'élévation de la production de glucose hépatique qui en résulte provoque une hyperglycémie [101]. Une élévation du flux hépatique d'acides gras libres diminue aussi la dégradation hépatique de l'insuline [102]. Cette diminution de la clairance de l'insuline est corrélée avec l'obésité viscérale et pourrait expliquer l'hyperinsulinémie associée à l'obésité. Les acides gras libres issus des adipocytes viscéraux représentent un faible pourcentage de la sécrétion totale (environ 15% pour des personnes obèses) et ne sont probablement pas responsables de l'insulinorésistance périphérique [100, 103, 104].

Le tissu sous-cutané abdominal

Le rôle joué par les adipocytes provenant du dépôt sous-cutané abdominal a récemment commencé à être étudié. Le gras sous-cutané abdominal se divise en deux compartiments distincts : un superficiel et un profond. Ces deux tissus ne sont pas considérés comme étant complètement distincts l'un de l'autre malgré certaines différences au niveau métabolique. Ces différences pourraient être à la source des divergences entre les études concernant le rôle que le tissu adipeux sous-cutané central [105-107]. Le tissu sous-cutané abdominal est lui aussi perçu comme ayant un impact néfaste sur les lipides sanguins, sur la pression artérielle et sur le métabolisme du glucose [108]. Il est par contre considéré comme étant moins délétère que le dépôt adipeux viscéral mais plus néfaste que les adipocytes périphériques [107]. Le tissu sous-cutané abdominal a une masse plus importante que celle du tissu adipeux viscéral, et donc contribue beaucoup plus au pool d'acides gras que ce dernier, mais ceux-ci ne sont pas sécrétés dans la circulation portale mais plutôt au niveau systémique [109]. Par contre, le tissu sous-cutané abdominal n'a pas la capacité de capter autant d'acides gras libres que les adipocytes sous-cutanés appendiculaires ou périphériques [110].

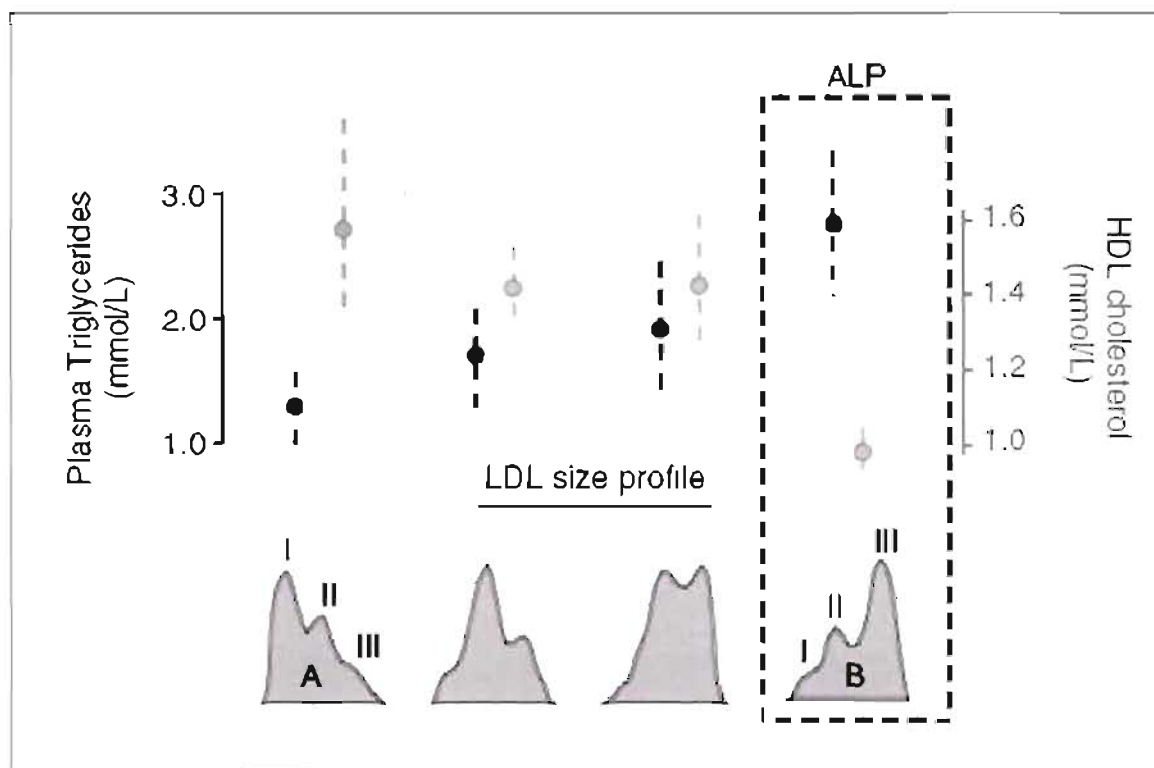
b-Les autres impacts métaboliques du tissu adipeux abdominal

La relâche d'acides gras libres par le tissu adipeux abdominal affecte le profil sécrétoire des cellules β du pancréas. Cet effet dépend du temps d'exposition à ceux-ci. Lors d'une exposition de courte durée (six heures), une augmentation des acides gras libres circulants potentialise la sécrétion d'insuline induite par le glucose [100]. In vivo, les résultats sont contradictoires : certains groupes démontrent un effet facilitateur alors que d'autres démontrent un effet délétère des acides gras libres sur la sécrétion d'insuline [100]. Le rôle des acides gras libres est confirmé par un traitement pharmacologique diminuant le taux circulant dans l'organisme. Après une semaine de traitement, la première phase de sécrétion d'insuline est augmentée de 50% lors d'un test de tolérance au glucose [100, 102].

Dans l'organisme, la sécrétion d'insuline est toujours en relation avec la sensibilité à celle-ci. Donc, en temps normal, une diminution de la sensibilité est compensée par une augmentation de la sécrétion. En cas de diabète, le fonctionnement des cellules β du pancréas est affecté et elles ne peuvent compenser la diminution de la sensibilité à l'insuline par une sécrétion accrue d'hormone. En résumé, les acides gras libres lors d'une infusion de courte durée stimulent la sécrétion pour compenser la perte de sensibilité. Mais, suite à une infusion de 48 heures, l'effet s'estompe et la sécrétion ne peut compenser la sensibilité diminuée.

En plus d'une interférence avec le métabolisme du glucose et de l'insuline, le gras viscéral favorise un profil pro-thrombotique : augmentation du cholestérol VLDL (*very low density lipoprotein*) par le foie causant une hypertriglycémie, augmentation de la concentration de petites molécules de cholestérol LDL (*low density lipoprotein*) dense ainsi qu'une diminution du taux de cholestérol HDL (*high density lipoprotein*). Ces trois modifications sont des facteurs indépendants des maladies cardiovasculaires et forment le profil lipoprotéinique athérogénique (Identifié dans la figure 9 par ALP : *atherogenic lipid profile*), dyslipidémie très caractérisée qui accompagne fréquemment la résistance à l'insuline et le diabète de type 2. L'interférence des acides gras libres dans la signalisation de l'insuline provoque l'incapacité de l'insuline à contrôler adéquatement le métabolisme des lipides et cette perte de contrôle est perçue comme le point de départ de ces dyslipidémies.

FIGURE 9 : Les différents profils de cholestérol LDL



Le profil A (à gauche) est le profil de LDL le moins associé à des risques pour la santé tandis que le profil B (à droite) est associé à un risque accru pour la santé du sujet. ALP : Atherogenic lipid profile Source : [111]

La figure ci-dessus présente la distribution des différents profils de cholestérol-LDL (par taille : I, II et III) observée dans la population, ainsi que le taux de cholestérol HDL et les triglycérides. Le type A est celui qui est observé chez les gens ne présentant aucun trouble métabolique. Le type B présente le profil lipoprotéinique athérogénique. Les taux de LDL chez les patients résistants à l'insuline sont souvent près des normes, mais la distribution selon la densité des LDL est modifiée. Les LDL I sont les moins denses et les LDL-IV sont les plus denses. La dyslipidémie athérogène observée avec le diabète augmente les LDL-III. La genèse de ceux-ci n'est pas encore très bien comprise, mais il semble exister un lien entre ceux-ci et les VLDL, qui eux aussi sont augmentés avec la résistance à l'insuline [102, 111]. La densité des LDL est bien associée avec le syndrome métabolique, mais il n'est pas encore confirmé que celle-ci soit un effecteur important dans la dégradation de l'état du sujet. Il serait aussi

possible qu'elle soit une conséquence collatérale des mécanismes engendrant le syndrome métabolique [111].

L'hypertension est une autre complication associée à l'obésité qui présente une forte relation avec l'obésité viscérale, mais cette fois-ci une partie de cette relation semble indépendante de l'hyperinsulinémie associée à la distribution adipeuse de type androïde. En fait, le gras viscéral mesuré par tomographie axiale semble être le lien qui relie l'insulinémie à jeun et l'hypertension, corrélation observée dans quelques études. La source de la défectuosité reste encore à découvrir, mais elle semble reliée le profil sécrétoire différent du tissu adipeux viscéral. Le PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*), facteur anti-thrombotique relié à une augmentation de la pression sanguine (diastolique et systolique), est sécrété en plus grande quantité par le tissu adipeux viscéral comparé au tissu adipeux sous-cutané. À ce profil sécrétoire défavorable s'ajoute l'impact de l'hyperinsulinémie qui provoque possiblement une suractivation du système nerveux sympathique qui enclenche à son tour des mécanismes engendrant une augmentation de la pression. L'insuline aurait aussi un effet direct sur les reins, les stimulant à augmenter la réabsorption du sodium au niveau des tubules rénaux, favorisant ainsi le maintien d'un niveau plus élevé de la tension artérielle.

c- Le tissu adipeux sous-cutané périphérique

Le tissu adipeux sous-cutané périphérique a été beaucoup moins étudié que le tissu adipeux abdominal. Toutefois, son rôle est important, car son augmentation par rapport au tissu adipeux central est associée à plusieurs effets positifs. Parmi ceux-ci, on retrouve : une sensibilité à l'insuline plus élevée, un taux de HDL-cholestérol supérieur, une diminution des triglycérides, de la glycémie à jeun et post-charge, deux heures après une HGPO (hyperglycémie provoquée orale), de la pression sanguine et de la calcification aortique ainsi que de l'inflammation associée à l'obésité [112-115].

Le tissu sous-cutané est plus sensible à l'effet anti-lipolytique de l'insuline et moins sensible à l'effet lipolytique des catécholamines. Ces caractéristiques lui confèrent un rôle de tampon qui lui permettrait de diminuer les effets délétères du tissu

adipeux central. Une capacité plus grande d'absorption du tissu sous-cutané permettrait en effet de réduire le temps d'exposition aux acides gras libres issus du dépôt central et de l'absorption intestinale, empêchant ainsi l'entreposage ectopique des acides gras et diminuant la lipotoxicité centrale [116]. Ces différences métaboliques font de l'entreposage dans les adipocytes sous-cutanés un stockage nettement plus favorable.

Plusieurs études ont démontré que l'expansion du tissu adipeux sous-cutané périphérique suite à l'activation des PPAR- γ (*peroxysome proliferator-activated receptor gamma*), par les TZD (thiazolidinediones) améliore la sensibilité à l'insuline, en dépit d'un gain de poids [117, 118]. Une récente hypothèse, basée en partie sur ces résultats, impliquerait l'atteinte de la capacité de stockage maximale des adipocytes périphériques dans le développement des complications dues à l'obésité. Des études sur les rats ont démontré un stockage ectopique des lipides en présence d'adipocytes défectueux (lipoatrophiques). Ces observations amènent une interrogation quant à la possibilité d'un phénomène de débordement (de l'anglais "*spillover*") des adipocytes dans certains cas physiologiques. Il a été suggéré que les TZD stimulent la différenciation des adipocytes augmentant ainsi le nombre de cellules pouvant entreposer des acides gras. Le rétablissement de la capacité de stockage des adipocytes provoquerait un retour à la normale malgré une obésité morbide [119].

Le tissu sous-cutané périphérique ne réagit pas en fonction des effets délétères induits par un stockage central. Son effet protecteur est plutôt associé à ses caractéristiques inhérentes permettant un stockage sain des surplus énergétiques, c'est-à-dire un site de stockage qui va de pair avec une inflammation diminuée, un turn-over lipidique diminué et une forte rétroaction sur les réserves disponibles.

d- Cytokines et hormones du tissu adipeux

Il y a moins d'une décennie, le tissu adipeux était considéré comme un site de stockage inerte. Mais les études récentes ont mis à jour un rôle endocrinien majeur pour les adipocytes. Les termes adipocytokines ou adipokines sont utilisés pour nommer les cytokines sécrétées par le tissu adipeux ayant une action principalement

paracrine (d'une cellule aux autres cellules l'entourant). Les adipocytes sécrètent aussi des hormones dans la circulation sanguine ayant un effet systémique. Ces sécrétions varient en fonction de la localisation du dépôt adipeux de même qu'en fonction de la grosseur des adipocytes. Parmi celles-ci, on retrouve : l'adiponectine, l'adipsine, l'angiotensine-2, l'angiotensinogène, la leptine, la protéine agouti, la résistine, l'ASP (*acyclation stimulating protein*), le BMP (*bone morphogenic protein*), les prostaglandines, la prostacycline, le VEGF (*vascular endothelial growth factor*), le HGF (*hepatocyte growth factor*), l'IGF-1 (*insulin-like growth factor -1*), les protéines liées aux IGF, le TNF- α (*tumor necrosis factor-alpha*), des interleukines (IL-1 β , 6, 8, 10), le TGF- β (*transforming growth factor-beta*), le MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*), le SAA (*serum amyloid A*) et des protéines du complément (C1R, C1S, C1QB, C2, C3, C4, C7 et facteur B) [120-122].

La présence d'adipokines inflammatoires, comme le TNF- α , l'IL-6 ou l'IL-8, provoque une résistance à l'insuline chez des adipocytes et des myocytes [123]. En plus de l'effet local, ces cytokines pro-inflammatoires ont des effets vasculaires systémiques qui sont fort probablement une des causes importantes de l'augmentation du risque de maladie cardio-vasculaire et de diabète de type 2 [124].

Le profil sécrétoire du tissu adipeux abdominal est différent de celui du tissu adipeux périphérique. Cette différence est en partie responsable des différences d'impact des deux dépôts sur le profil métabolique. L'IL-6 et l'IL-8, PAI-1, l'angiotensinogène et VEGF sont sécrétés en plus grande quantité par le tissu adipeux viscéral que par le tissu sous-cutané et sont associés au développement du diabète de type 2. Le dépôt omental sécréterait aussi plus de certaines composantes du complément (C2, C3, C4, C7 et facteur B) que le tissu sous-cutané central [121]. Il est important de mentionner qu'une fraction plus ou moins importante de ces sécrétions vient du tissu entourant et supportant les adipocytes (cellules stromales, vasculaires et matricielles ainsi que de macrophages infiltrés). Il a été démontré que les macrophages participent à l'inflammation et leur infiltration est plus importante dans le tissu adipeux viscéral que dans le tissu adipeux sous-cutané (central et périphérique). Ceux-ci pourraient donc être en partie responsables de l'inflammation plus grande observée lors d'obésité centrale sous-cutanée comparée à l'obésité centrale viscérale [122].

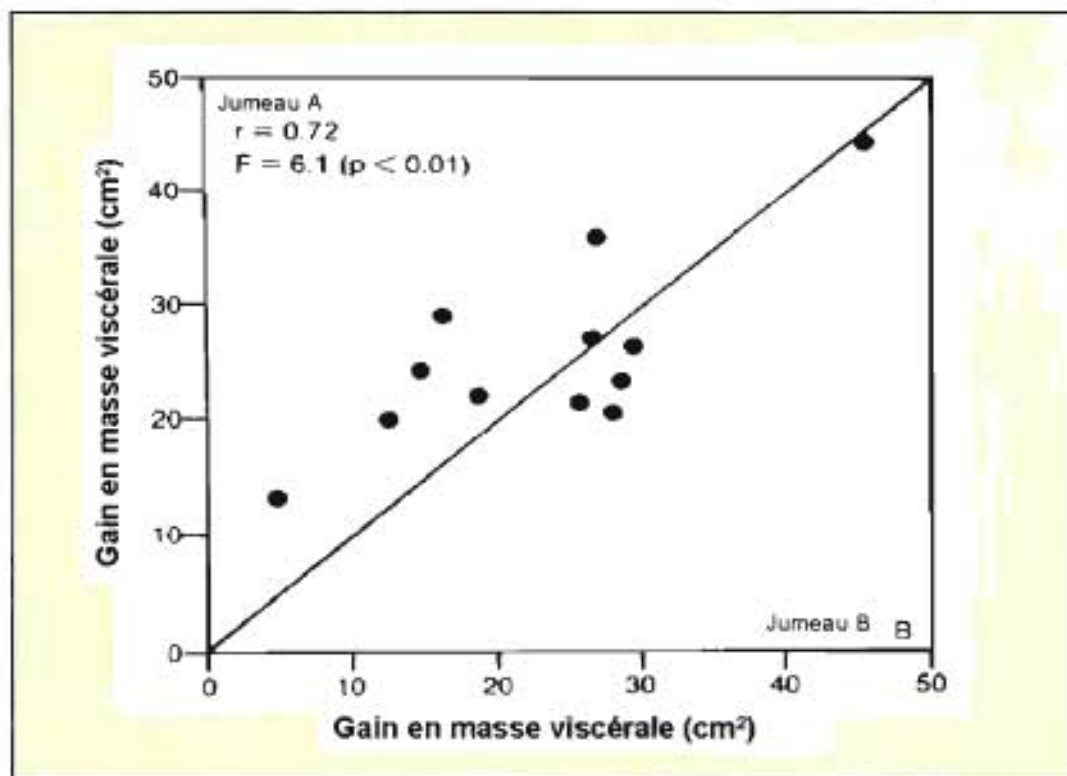
La sécrétion d'adiponectine, de visfatine et d'omentine, qui sont des hormones insulinosensibilisantes, est aussi augmentée dans le tissu adipeux viscéral par rapport au dépôt sous-cutané [122]. Cependant une adiponectinémie basse est associée à la résistance à l'insuline et à l'obésité [125]. Cette chute systémique n'est pas spécifique au tissu adipeux viscéral, la diminution de la sécrétion est observée au niveau de tous les adipocytes [103]. La visfatine et l'omentine sont deux hormones récemment découvertes. Il est connu qu'elles sensibilisent les tissus à l'insuline en activant son récepteur [126, 127], mais très peu d'autres informations sont connues sur leurs mécanismes d'action, car celles-ci n'ont été identifiées qu'en 2005 (visfatine) et 2006 (omentine). (En ce qui concerne la visfatine, découverte en 2005, un article vient contredire l'hypothèse de la sécrétion augmentée par le tissu viscéral [128]).

Le tissu adipeux sous-cutané périphérique sécrète pour sa part plus de leptine et d'ASP. L'ASP stimule le stockage des triglycérides au niveau des adipocytes. Contrairement aux autres cytokines inflammatoires, la sécrétion du $\text{TNF-}\alpha$ est semblable entre les différents dépôts adipeux. Une obésité périphérique présente donc moins de risque vu la sécrétion généralement moins grande de facteurs inflammatoires causant l'insulinorésistance, la présence d'une adiponectinémie plus élevée et d'un stockage plus efficace dû à l'augmentation d'ASP [122].

4- Déterminants génétiques de la distribution adipeuse

La distribution du tissu adipeux est aussi influencée par la génétique. Les résultats issus d'études sur les jumeaux rapportent une importante héritabilité de la distribution du tissu adipeux, indépendamment de l'âge. L'héritabilité représente la somme des variances de l'effet génétique additif et de l'effet génétique dominant [129]. L'héritabilité (h^2) de l'adiposité centrale mesurée avec le DXA (Dual energy X-ray absorptiometry) s'élève à 0,82 chez les jeunes et 0,85 chez les personnes âgées. Pour sa part, l' h^2 de l'adiposité périphérique s'élève à 0,83 chez les jeunes et 0,81 chez les personnes âgées [129]. Cette étude vient corroborer les résultats d'une autre étude datant de 1990 rapportant une variance six fois plus grande entre les jumeaux des différentes paires (inter paire) qu'entre les jumeaux identiques d'une même paire (intra paire). [130]

FIGURE 10 : Gain en masse grasse viscérale chez des jumeaux identiques



Source : [130]

Ces résultats ne laissent aucun doute sur le rôle de la génétique dans la distribution adipeuse. La recherche de gènes candidats ayant un impact sur l'un ou l'autre des compartiments adipeux a été faite dans le cadre de l'étude de suralimentation du Québec [129]. L'influence du polymorphisme de treize gènes sur la réponse à une balance énergétique positive a été étudiée. De ce groupe, un gène est ressorti comme ayant un impact uniquement sur le compartiment viscéral (*insulin growth factor binding protein with bgl II marker*) et un autre ayant un effet seulement sur le compartiment sous-cutané sans influencer les autres dépôts (*insulin growth factor 2 with Apa I marker*). Une autre étude de jumeaux a révélé une forte héritabilité de la réponse lipolytique des adipocytes suprailiaques suite à une stimulation maximale et sous-maximale par l'adrénaline [130]. Ces résultats ont aussi été confirmés pour les adipocytes sous-cutanés tronculaires dans une étude parent-enfant [130]. D'autres gènes étaient associés au gain de poids et/ou au gain de masse grasse en plus d'être associés à une distribution spécifique [131]. Ces gènes sont majoritairement reliés aux récepteurs adrénergiques, au récepteur des glucocorticoïdes et à l'adipsine, suggérant un rôle de la génétique dans l'effet des hormones.

De multiples mutations ont été identifiées pour le gène codant pour le PPAR- γ , un récepteur nucléaire activant la transcription. Ces mutations sont associées à une diminution marquée du gras sous-cutané périphérique et à une augmentation du gras viscéral. Jusqu'à présent, toutes les mutations du PPAR- γ identifiées se situent au niveau du site d'interaction avec le ligand naturel, mais l'effet de ces mutations est encore inconnu [132].

5- Déterminants physiologiques de la distribution adipeuse

Deux enzymes jouent un rôle prépondérant dans la régulation du métabolisme lipidique: la LPL (*lipoprotein lipase*) et la HSL (*hormone sensitive lipase*). La première est un élément clé du stockage adipeux tandis que la deuxième constitue un élément clé de la lipolyse des triglycérides des adipocytes. La présentation des différents facteurs influençant la distribution adipeuse sera divisée en deux parties portant sur ces deux lipases. Les déterminants nonmodifiables, comme l'âge et le sexe influent sur la composition et la distribution du gras corporel. Ils sont responsables de la variation de facteurs modulateurs, comme les concentrations de certaines hormones stéroïdiennes, qui ensuite iront affecter la composition corporelle et la distribution adipeuse. Celle-ci varie avec l'âge indépendamment du gain de poids. Autant chez la femme que chez l'homme, le dépôt viscéral accroît sa superficie avec les années, et ce, malgré une diminution des plis cutanés, corrélant du gras sous-cutané.

a- La lipoprotéine lipase

La LPL hydrolyse les lipoprotéines, les chylomicrons et les VLDL libérant ainsi les lipides de leurs vésicules de transport. Les acides gras ainsi libérés sont absorbés, métabolisés pour ensuite être entreposés dans l'adipocyte. Cette enzyme représente un des déterminants importants de la distribution adipeuse car elle est un facteur limitant l'entrée des acides gras dans les différentes cellules (myocytes, adipocytes, cardiocytes, hépatocytes, etc.). Une diminution de son activité provoquera une diminution parallèle du stockage adipeux. Des différences sont aussi observées entre les différents dépôts adipeux, ce qui explique en partie l'inégalité de l'entreposage des lipides entre les sexes. Chez la femme, l'activité de la LPL du tissu adipeux fémoral et glutéal est significativement plus élevée que celle des adipocytes sous-cutanés tronculaires [130]. Cette différence, qui n'est pas observée chez l'homme, semble s'estomper avec la ménopause, mais est maintenue avec l'usage de remplacements hormonaux. Les hormones sexuelles féminines joueraient donc un rôle important dans

la régulation différente de l'activité de la LPL entre les sexes, qui est considérée comme une des sources du dimorphisme de la composition corporelle [133].

L'insuline joue un rôle important dans la régulation de la LPL. L'augmentation post-prandiale de son niveau sert à jumeler l'activité et l'expression de la LPL avec l'apport en macronutriments. L'activation de l'enzyme semble être spécifique au tissu et certains stimuli ont même des effets opposés dans différents tissus. Par exemple, l'insuline stimule la LPL des adipocytes et inhibe celle des myocytes, favorisant ainsi l'entreposage du gras dans les adipocytes suite à un repas. L'effet de l'insuline sur la LPL dépend en partie des autres hormones présentes. *In vitro*, elle augmente l'expression et l'activité de la LPL dans le tissu adipeux sous-cutané central uniquement. Cependant, la présence de dexaméthasone, mimétique des glucocorticoïdes, permet à l'insuline d'induire l'expression et l'activité de la lipase au niveau omental. Ces effets sont plus marqués chez l'homme que chez la femme [134]. Il s'agit fort probablement d'un effet permissif, car seul, le dexaméthasone provoque une induction moins grande de l'activité LPL omentale que lorsqu'il est combiné avec l'insuline. Contrairement au tissu omental où l'effet combiné des deux hormones est plus important chez l'homme, au niveau sous-cutané central l'action combinée des deux hormones est beaucoup plus prononcée chez la femme [134].

Le tissu adipeux viscéral est aussi plus sensible à l'action de la testostérone, principalement parce qu'il possède une plus grande densité de récepteurs aux androgènes. Lorsqu'il y a présence d'obésité, les concentrations de testostérone des deux sexes varient en sens inverse i.e. ces taux sont abaissés chez les hommes et augmentés chez la femme. La seule source d'androgène chez la femme est le cortex de la glande surrénale. Cela résulte en des valeurs normales plus basses que chez l'homme pour qui la sécrétion des gonades est majoritaire (20-80 ng/dl comparé à 300-1000 ng/dl pour l'homme). La suractivation de l'hypophyse dans les cas d'obésité viscérale résulte en une augmentation de l'ACTH. Celle-ci stimule ensuite la sécrétion de glucocorticoïdes et des androgènes surrénaliens. Chez la femme, une augmentation de la stimulation aura donc comme conséquence une élévation des taux sanguins d'androgènes. Par contre, chez l'homme, la sécrétion corticale est insignifiante comparativement à la sécrétion des gonades. Donc même lorsque la sécrétion corticale

est sur-stimulée, elle ne peut compenser l'inhibition de la sécrétion d'androgènes des gonades par le cortisol. Il en résulte donc une diminution des taux de testostérone chez les hommes obèses.

Chez les hommes, l'injection de testostérone à des obèses dont le taux d'hormone est abaissé produit une diminution significative du tissu adipeux viscéral, en l'absence de changement dans la quantité de gras périphérique [135]. La réduction du tissu adipeux viscéral est due à une inhibition de la LPL et à une augmentation parallèle de la lipolyse. L'ampleur de la réponse est fortement potentialisée par la présence de GH (*growth hormone*) [102]

Un taux normal d'oestrogène est pour sa part corrélé à une augmentation de l'activité de la lipase, effet majoritairement observé au niveau sous-cutané fémoral [133]. Le mécanisme d'action ne semble pas inclure une action directe, mais plutôt une inhibition de l'expression du récepteur aux androgènes, court-circuitant ainsi l'inhibition de la LPL par les androgènes masculins au niveau fémoral. Parmi les autres hormones sexuelles féminines, la progestérone affecterait aussi la distribution adipeuse par compétition avec le cortisol au niveau du récepteur, contrant une partie des effets délétères qui lui sont associés en diminuant le nombre de liaisons ligand-récepteur.

b- La lipase hormono-sensible

La HSL hydrolyse les triglycérides des réserves adipocytaires pour ensuite libérer les acides gras dans la circulation sanguine, les rendant disponibles pour l'oxydation dans les différentes cellules du corps. Les catécholamines (adrénaline, noradrénaline) exercent une forte régulation sur la HSL. Elles inhibent l'activité de la HSL par les récepteurs α -adrénergiques, ou la stimule via les récepteurs $\beta_1, 2, 3$ – adrénergiques. La diminution de l'activité lipolytique observée avec le vieillissement est attribuable à une augmentation des récepteurs α -, avec l'âge, plutôt qu'à une diminution des récepteurs β -, qui semblent maintenir une activité constante chez l'adulte [130]. Chez les obèses, la réponse lipolytique est augmentée et la lipogenèse est diminuée, indépendamment du dépôt. Ces différences de sensibilité pourraient être

attribuables à un équilibre différent entre les récepteurs α - et β -adrénergiques. Le tableau 2 résume les différences d'inhibition et d'activation de la lipolyse selon les tissus adipeux.

Il y a aussi des différences de sensibilité entre les dépôts. Le tissu adipeux fémoral possède une réponse lipolytique abaissée comparativement au tissu sous-cutané abdominal [102]. Ce dernier présente une activité lipolytique élevée et une inhibition abaissée et ce, indépendamment du poids et du sexe, favorisant une libération des acides gras libres [102]. Le récepteur β_3 -adrénergique, hautement lipolytique, est seulement détecté au niveau du tissu omental. Le tissu omental est donc beaucoup plus sensible à la lipolyse induite par une stimulation β -adrénergique. Par contre, ce dernier est également sensible à l'inhibition de la lipolyse par les récepteurs α -adrénergique et l'adénosine. L'inhibition de la lipolyse en réponse à l'insuline des adipocytes viscéraux est plus faible comparée à celle des adipocytes sous-cutanés.

TABLEAU III: Caractéristiques métaboliques des deux tissus adipeux principaux

Omental		Sous-cutané	
Poids normal	Obèse	Poids normal	Obèse
Lipolyse - activation		Lipolyse - activation	
$\beta_1 +$	$\beta_1 =$	$\beta_1 -$	$\beta_1 =$
$\beta_2 +$	$\beta_2 =$	$\beta_2 -$	$\beta_2 -$
$\beta_3 +$	$\beta_3 +++$	$\beta_3 \text{ N/A}$	$\beta_3 \text{ N/A}$
Lipolyse - inhibition		Lipolyse - inhibition	
Adénosine =	Adénosine =	Adénosine =	Adénosine =
$\alpha_2 =$	$\alpha_2 -$	$\alpha_2 =$	$\alpha_2 =$
Insuline -	Insuline --	Insuline +	Insuline -

Les différents facteurs modulant la lipolyse en fonction des deux principaux dépôts Traduit de : [102]

Les deux hormones sexuelles, l'œstrogène et la testostérone, ont une incidence sur la libération des lipides. La testostérone augmente la densité des récepteurs β -adrénergique activant la lipolyse du tissu abdominal viscéral et nécessite encore une fois l'appui de la GH pour exercer son plein potentiel. L'œstrogène induit le même effet stimulant au niveau central et l'action inverse au niveau des adipocytes périphériques, où une diminution de l'activité HSL est observée. Ces divergences chez la femme s'estompent avec l'arrivée de la ménopause et sont retardées par un traitement hormonal [102]. Les études effectuées sur les transsexuels sont une source d'informations non négligeables permettant de mieux saisir l'impact de ces deux hormones sur la distribution du gras corporel. Chez les transsexuels homme-vers-femme, la thérapie d'œstrogène combinée aux anti-androgènes diminue l'activité lipolytique du tissu sous-cutané glutéal et abdominal. Chez ce type de transsexuels, l'accumulation viscérale est possible seulement après une oophorectomie, malgré la prise d'anti-androgènes. Cette observation supporte l'effet protecteur des œstrogènes sur la composition corporelle. À l'inverse, les transsexuelles femme-vers-homme voient leur activité lipolytique augmentée au niveau abdominal mais non glutéal avec l'administration de testostérone. Le résultat final chez le premier est une augmentation du tissu adipeux sous-cutané total tandis que chez le second, on observe une diminution de ce dépôt [136].

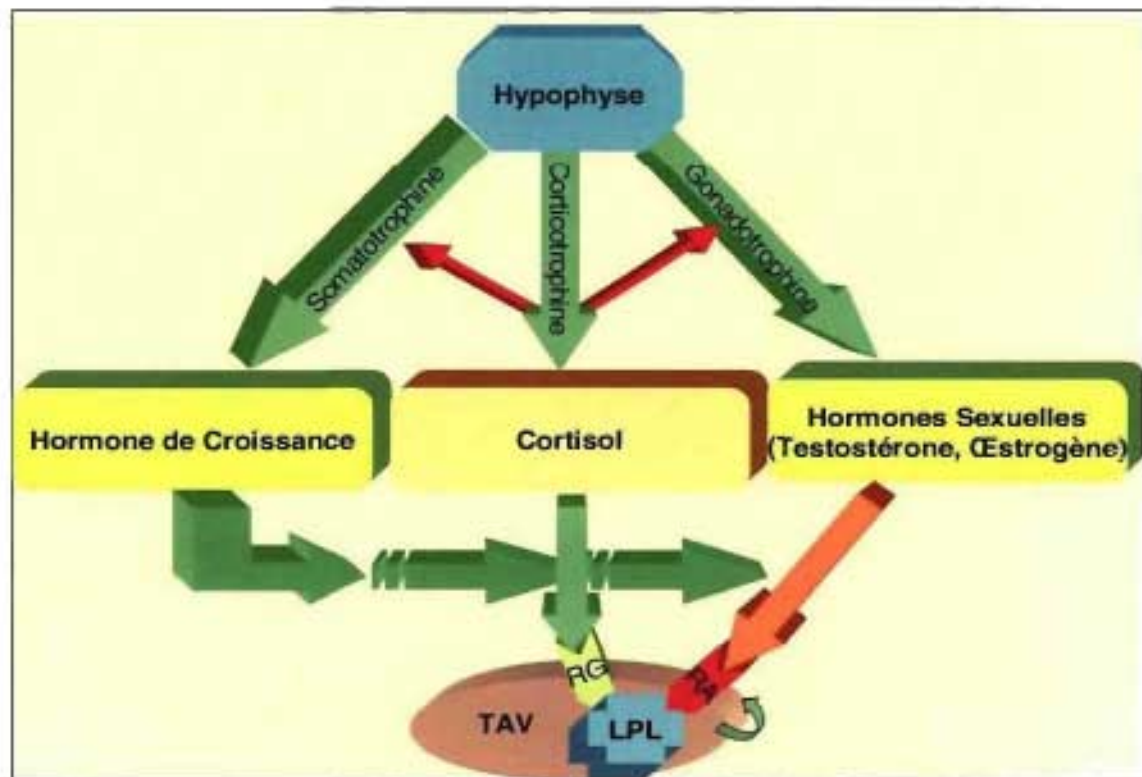
En résumé, l'impact des différentes hormones passe plutôt par la modulation de l'effet des catécholamines sur la lipolyse que par une action directe. Les effets différents des deux stéroïdes sexuels principaux expliquent en bonne partie le dimorphisme des distributions adipeuses entre les hommes et les femmes.

c- Le cortisol et l'obésité viscérale

Le cortisol est issu de la glande surrénale et comme les autres corticostéroïdes, est sécrété en réponse à une stimulation des centres supérieurs, plus précisément l'axe hypothalamo-hypophysaire. Cet axe est la source de la réponse au stress. Le cortisol et ses métabolites sont de plus en plus reconnus comme étant une des causes importantes menant au stockage adipeux viscéral.

Le syndrome de Cushing est caractérisé par une concentration sanguine de cortisol très élevée, une obésité abdominale sévère ainsi que par une diminution marquée des taux sanguins de stéroïdes sexuels et de GH. La maladie de Cushing est un bon exemple de l'effet de l'excès de cortisol sur la répartition adipeuse : dépôt sous-cutané central et périphérique amoindri par rapport à un dépôt omental exagéré. Cet excès de cortisol est fréquemment retrouvé chez les obèses, mais avec des concentrations plus faibles, et est fréquemment causé par une hypersensibilité de l'axe hypothalamo-hypophyso-adrénargique. La réponse démesurément augmentée du tissu omental provient de la capacité beaucoup plus grande de ce tissu à produire du cortisol ainsi qu'à une densité supérieure de récepteur aux glucocorticoïdes comparé au tissu sous-cutané. Ceci rend donc le dépôt viscéral hypersensible à une élévation de cortisol comparé aux dépôts sous-cutanés [137]. Il en résulte une augmentation marquée de l'expression et de l'activité de la LPL au niveau omental. Cette réaction exagérée du système stimulant la sécrétion du cortisol inhibe l'axe des gonadotrophines (production d'androgènes) et la sécrétion de GH, diminuant l'inhibition de la LPL. Ce phénomène est illustré avec la figure 11.

FIGURE 11 : Axe hypophyse - glande surrénale et LPL



Les effets du cortisol sur le métabolisme du tissu adipeux viscéral : inhibition des androgènes et de la GH par la corticotrophine, activation de la LPL par le cortisol. RG : récepteur aux glucocorticoïdes RA : récepteur aux androgènes :

La vie dans les sociétés occidentales modernes combine des facteurs environnementaux et psychosociaux défavorables activant anormalement le système de réponse au stress, additionnés à des habitudes de vie qui amplifient le problème (consommation de drogues et d'alcool, cigarette, augmentation des heures de travail, diminution du nombre d'heures de sommeil). Cette suractivation amène tout d'abord une réponse démesurée par rapport au stimulus initial. Il s'ensuit une désensibilisation de la rétroaction négative centrale. Le taux de cortisol sanguin s'élève et même si cette augmentation n'est pas de l'ampleur de celle observée dans un syndrome de Cushing ou avec certaines tumeurs des glandes surrénales, à long terme un taux plus élevé pourrait mener à des symptômes se rapprochant de ceux observés dans ces pathologies [138].

L'effet du cortisol est normalement contrôlé par les stéroïdes, mais le changement de ratio en cas d'obésité viscérale favorise le cortisol : augmentation du cortisol/ diminution des stéroïdes (oestrogène et testostérone, chez la femme et chez l'homme). Il est donc plausible que l'inhibition hormonale des deux autres axes issus de l'hypophyse, (gonadotrophines et somatotrophines) due à l'augmentation de la réponse aux stress extérieurs favorise un stockage viscéral [138].

Dans certains cas d'obésité, le niveau de cortisol est au contraire plus bas que la moyenne observée dans la population en général, mettant en doute l'implication de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Les observations chez les animaux viennent supporter la possibilité que, lors d'une sur-stimulation chronique, le système en lien avec le cortisol s'épuise et répond beaucoup moins efficacement. Chez l'humain, ce phénomène est aussi observé dans les cas du syndrome de l'après-guerre et lors de dépression [138].

Ces deux pathologies présentent un schéma semblable à celui observé chez les obèses présentant un taux abaissé. Une seconde cause de nature méthodologique est aussi plausible. L'augmentation de la sécrétion est jumelée avec une augmentation de la clairance. Mais cette augmentation est insuffisante pour maintenir les taux quotidiens de cortisol dans les normes. Par contre, lorsque la sécrétion diminue, les concentrations plasmatiques peuvent momentanément retourner dans les normes. Si les échantillons salivaires sont pris à ce moment, les concentrations seront considérées comme normales. La réponse à une stimulation quotidienne est beaucoup plus adéquate pour détecter une dysfonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-adrénergique[138].

Le cortisol n'est certainement pas le seul joueur dans la mise en place des réserves adipeuses centrales, mais ses nombreuses affiliations en font un pilier central dans le développement du dépôt viscéral. À lui seul, l'axe auquel appartient le cortisol est relié aux gonades, à l'hormone de croissance, à la leptine, au système nerveux sympathique et à d'autres systèmes centraux (sérotoninergique, dopaminergique et adrénergique) et l'effet de son déséquilibre se répercute sur ces systèmes qui sont à leur tour impliqués dans la gestion de la balance énergétique et de la distribution adipeuse.

C- Sensibilité à l'insuline

L'insuline assume plusieurs fonctions cruciales dans le corps humain, en majeure partie reliées au métabolisme énergétique, c'est-à-dire la régulation des processus entourant l'utilisation et le stockage des acides gras, des glucides et des protéines.

La résistance à l'insuline est associée à l'intolérance au glucose, aux dyslipidémies, aux dysfonctions endothéliales et hémodynamiques, à une élévation des marqueurs inflammatoires et à l'apnée du sommeil. Elle prédit le développement futur des complications comme les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2, l'hypertension, la stéatose hépatique non alcoolique, le syndrome des ovaires polykystiques, et certaines formes de cancer [139].

1- Facteurs modulateurs de la sensibilité à l'insuline

La sensibilité à l'insuline varie en fonction de divers facteurs. Certains d'entre eux améliorent la sensibilité à l'insuline : le jeûne, l'activité physique, certaines hormones (l'adiponectine, la leptine, la vistafine, et l'omentine) ainsi que des agents pharmaceutiques (l'acide nicotinique, la metformine et les TZD) ont des effets positifs bien supportés dans la littérature. On croit aussi que d'autres facteurs, comme les acides gras mono- et poly-insaturés, les vitamines C et E, les fibres alimentaires, une consommation modérée d'alcool, la consommation de micronutriments comme le chrome, le vanadium, le magnésium, le zinc et le cuivre pourraient affecter favorablement la sensibilité à l'insuline, mais les preuves ne sont pas encore très bien établies [139, 140]. De nombreux autres facteurs contribuent à diminuer la sensibilité à l'insuline : l'excès d'apport énergétique et l'obésité, le diabète, la sédentarité, les infections et l'inflammation (TNF- α , IL-6 et PAI), le stress, la puberté, la grossesse (particulièrement au 3^e trimestre), les dysfonctions ovariennes, certaines hormones (comme les glucocorticoïdes, les stéroïdes sexuels, l'hormone de croissance, le glucagon, les catécholamines et la résistine), le contenu lipidique des adipocytes, le stockage ectopique des lipides dans le muscle squelettique, le foie et le pancréas, le

stress oxydatif, certains agents pharmacologiques (incluant les diurétiques, les β -bloquants, les corticostéroïdes, les contraceptifs oraux, les anti-psychotiques et les anti-rétroviraux), le manque de sommeil, le sucrose, la consommation exagérée d'alcool, les diètes riches en gras saturés et en gras *trans* et une consommation augmentée de fer [139, 140].

2- Effets de l'insulinorésistance

La présence de résistance à l'insuline chez un sujet amène des dérèglements précoces du métabolisme des lipides avant l'occurrence de problèmes au niveau du métabolisme glucidique. Une hypertriglycémie à jeun ainsi qu'une diminution du taux sanguin de cholestérol-HDL sont les deux symptômes lipidiques associés à la résistance à l'insuline [141]. Au niveau du métabolisme du glucose, l'insulinorésistance conduit à une diminution de l'inhibition de la production hépatique de glucose ainsi qu'à une inhibition du captage de glucose par les tissus périphériques (moins d'oxydation et déficit du stockage en glycogène). Des troubles fibrinolytiques, hémostatiques ainsi qu'une hypertension sont aussi observés dû à la compensation hyperinsulinémique engendrée par la diminution de la sensibilité à l'insuline [142].

La résistance à l'insuline est accompagnée d'une augmentation des taux de leptine, en partie due à une augmentation de la sécrétion de leptine en réponse à l'insuline, mais principalement due à l'augmentation du contenu en lipides des adipocytes. La résistance à l'insuline est aussi associée à une diminution de l'adiponectine. La perte de poids ou un traitement au TZD rétablit la sensibilité à l'insuline et parallèlement la sécrétion normale d'adiponectine. Celle-ci est un bon marqueur de la résistance à l'insuline, indépendamment de la masse adipeuse et son taux prédit le développement du diabète de type 2 [143].

Les cytokines inflammatoires sécrétées par les adipocytes sont intimement liées avec la résistance à l'insuline. Des évidences pointent vers certaines adipokines, le TNF- α , l'IL- 6, la résistine, le PAI-1 et le MCP-1 par exemple, comme étant responsables d'une partie de l'insulinorésistance observée avec l'obésité, tandis que

d'autres ne semblent pas responsables de l'insulinorésistance, mais leurs niveaux sont corrélés avec son occurrence (IL-10, CRP (*C-reactive protein*, provenant du foie en réponse à l'IL-6) et le SAA (*serum amyloid A*). L'insuline elle-même est reconnue comme ayant des propriétés anti-inflammatoires : elle diminue, entre autres, la production de MCP-1, d'IL-6 et de PAI [144, 145]

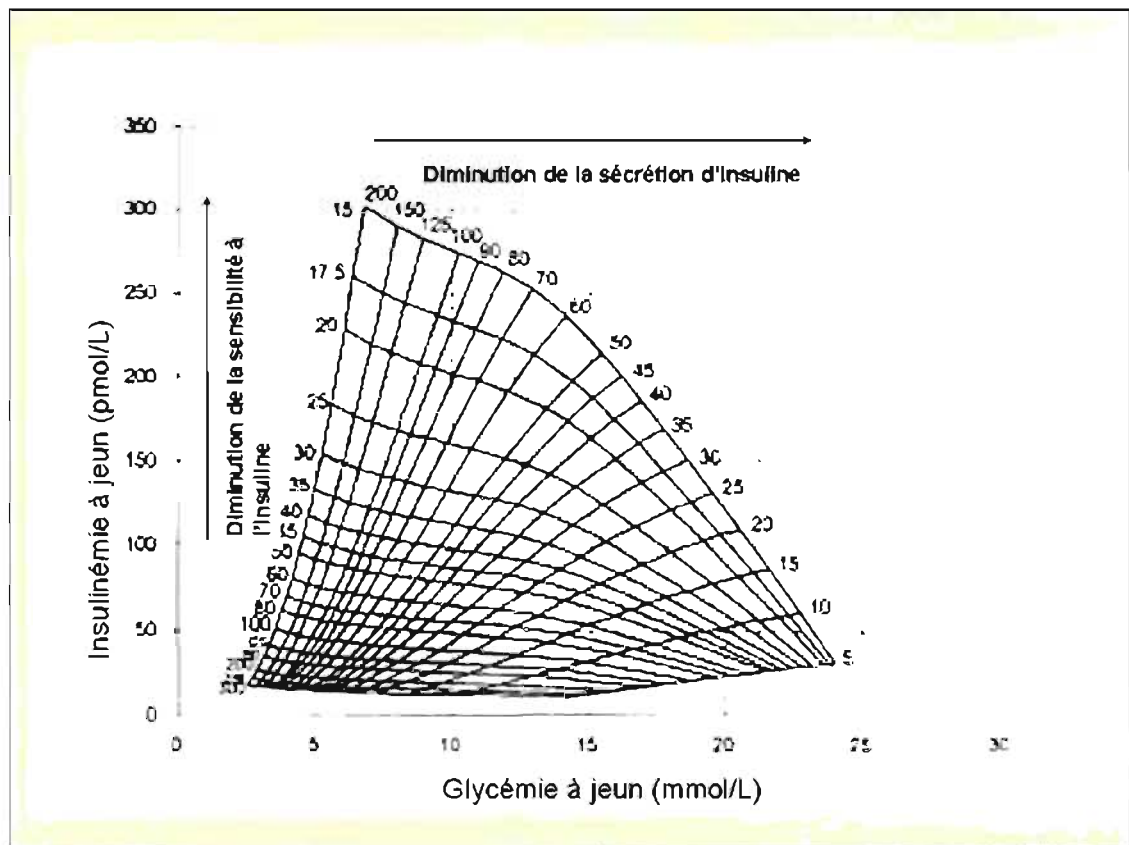
3- Mesure de la sensibilité à l'insuline

La sensibilité à l'insuline pourrait se définir comme le potentiel de réponse à une quantité donnée d'insuline. Au fil des années, différentes méthodes de mesure sont apparues pour pouvoir la quantifier. Présentement, la méthode de référence est le clamp euglycémique hyperinsulinémique, décrite en détails par DeFronzo en 1979 [146]. Cette technique mesure donc l'efficacité de l'insuline à influencer le métabolisme du glucose. Il suffit d'infuser en continu de l'insuline exogène à un niveau qui inhibe la production de glucose endogène. Une infusion de glucose est nécessaire pour verrouiller la glycémie au niveau désiré (habituellement autour de 5,5 mmol/L), légèrement au dessus de la glycémie à jeun (une méthodologie plus détaillée est présentée dans la section suivante, *méthodes et protocole de l'étude*). Le clamp est réalisé lorsque les réserves de glycogène (hépatique et musculaire) sont préservées, malgré le jeune, avec une diète standardisée riche en glucides et a un niveau d'activité physique minimal durant les trois jours précédents le test.. La majeure partie du glucose sera absorbée par les muscles (environ 50 à 60%), le reste allant aux organes et aux tissus adipeux [140]. Il est important de mentionner que le clamp est une mesure maximale de la sensibilité à l'insuline. Les conditions qui prévalent lors d'un clamp sont très rarement (voir jamais) observées dans le quotidien d'un individu. La variable la plus fréquemment calculée à partir du clamp est le M, c'est-à-dire l'infusion de glucose par kilogramme de poids ($\text{mg} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$). Habituellement, on se sert d'une mesure dynamique comme le clamp pour mesurer la sensibilité à l'insuline périphérique, donc majoritairement le tissu musculaire. D'un jour à l'autre, le résultat d'un clamp peut varier de 10% pour un même individu [146, 147]. Le clamp est par contre invasif et difficile à effectuer à grande échelle. Il est donc nécessaire

d'obtenir des indices nécessitant une méthodologie moins lourde, mais ayant la capacité de bien estimer la sensibilité à l'insuline.

Le HOMA (*homeostatic model assessment*) a été développé en 1985 par Matthews [148], pour ensuite être modifié et informatisé en 1998 [149]. Il est calculé à partir des concentrations à jeun de glucose et d'insuline. Le HOMA mesure la capacité de l'insuline à inhiber la production de glucose hépatique. Ce modèle représente donc la boucle de rétroaction négative entre la sécrétion d'insuline et le flux hépatique sortant de glucose. En combinant les mesures à jeun, il est donc possible d'évaluer la contribution individuelle du dysfonctionnement des cellules β et de la résistance à l'insuline dans le développement du diabète [150]. Selon la sensibilité à l'insuline de l'individu et sa capacité à sécréter de l'insuline, la glycémie à jeun se stabilisera à un niveau plus ou moins élevé. La figure 12 représente sous forme graphique le modèle homéostatique et permet de mieux saisir cet équilibre.

FIGURE 12 : Représentation graphique du modèle homéostatique (HOMA)



Ce graphique représente bien la l'interrelation entre la sécrétion d'insuline et la sensibilité à l'insuline dans la détermination de la glycémie et de l'insulinémie à jeun. Réf. : [150]

Donc, considérant la figure précédente, deux individus présentant des glycémies à jeun semblables peuvent présenter une sensibilité à l'insuline et une sécrétion nettement différentes. Il est important de mentionner que l'indice HOMA n'est pas valide chez un individu sous médication visant à contrôler ou prévenir le diabète (secrétagogues, injections d'insuline [150]).

Le coefficient de corrélation avec le clamp varie selon la population utilisée pour valider l'indice. En moyenne, la corrélation avec le clamp est de 0,72 [140]. Les mesures à jeun, comme le HOMA, représentent plutôt l'insulinorésistance hépatique tandis que les mesures dynamiques, comme le clamp, représentent surtout l'insulinorésistance périphérique. Ces deux phénomènes physiologiques ne sont pas mutuellement exclusifs et sont fréquemment observés chez un même individu, expliquant en partie la bonne relation entre ces deux mesures [140].

Le QUICKI (*Quantitative insulin sensitivity check index*) constitue un autre indice utilisé pour mesurer la sensibilité à l'insuline à jeun. Le QUICKI est en fait un dérivé du HOMA par transformation logarithmique, ce qui explique le lien presque parfait unissant ces deux indices [150].

Les mesures de glucose et d'insuline prises lors d'une HGPO sont utilisées pour calculer différents indices comme le ISI (*insulin sensitivity index*), le Belfiore, le Cederholm, le Gutt, le Matsuda et le Stumvoll. Ces indices ont des coefficients de corrélation avec le clamp variant de 0,4 à 0,9. Récemment, deux modèles prédisant la résistance hépatique et la résistance périphérique à l'insuline à partir de l'HGPO ont été comparés à la méthode de référence et sont corrélés à celle-ci ($r=0,64$ et $0,78$) [147, 151].

Le test court de tolérance à l'insuline consiste pour sa part à mesurer la chute de la glycémie suite à une simple injection d'insuline. Il mesure la capacité d'inhiber la production hépatique de glucose ainsi que la captation musculaire de glucose et la corrélation avec le clamp est élevée : 0,9. Le FSivGTT (*Frequently-sampled intravenous glucose tolerance test*) est un peu plus simple que le clamp, mais tout de même invasif. Des mesures d'insuline et de glucose sont utilisées mais malgré tout la corrélation avec le clamp n'est pas très élevée (0,5).

TABEAU IV : Principaux index de sensibilité à l'insuline à partir d'un échantillon à jeun ou d'une hyperglycémie oralement provoquée

Index	Équation
HOMA	$22,5 \times 18 / (\text{insT0} \times \text{glyT0})$
QUICKI	$1 / (\log \text{insT0} + \log \text{glyT0})$
Belfiore	$2 / ((\text{AUCins} \times \text{AUCgly}) + 1)$
Cederholm	$\frac{(75,000 + (\text{glyT0} - \text{glyT120}) \times 1,15 \times 180 \times 0,19 \times \text{poids})}{120 \times \log(\text{moyins}) \times (\text{moyglyc})}$
GUTT	$\frac{75,000 + (\text{glycT0} - \text{glycT120}) \times 0,19 \times \text{poids}}{120 \times (\log(\text{insT0} - \text{insT120})/2) \times ((\text{glycT0} - \text{glycT120})/2)}$
Matsuda	$\frac{10000}{\sqrt{(\text{glyT0} \times \text{INST0}) \times (\text{moygly} \times \text{moyins})}}$
Stumvoll	$0,22 - 0,0032 \times \text{IMC} - 0,0000645 \times \text{inst120} - 0,0037 \times \text{glyT90}$

Calcul des principaux index utilisés pour mesurer la sensibilité à l'insuline. INS : insulinémie à jeun ; logins/gly : logarithme en base dix de l'insulinémie à jeun/glycémie à jeun ; AUCins/gly : aire sous la courbe de l'insulinémie/glycémie lors de l'HGPO ; ins/glyTX : insulinémie/glycémie prise au temps X de l'HGPO ; moyins/gly IMC : indice de masse corporel. Ref : [152]

D- Hypothèse de recherche

L'obésité, et plus particulièrement l'accumulation de gras au niveau centrale sont reconnues comme étant bien corrélée avec la sensibilité à l'insuline. De plus, elle prédit le développement ultérieur du diabète de type 2 ainsi que des maladies cardiovasculaires. Par contre, un sous-groupe d'obèses, celui des obèses métaboliquement sains (*Metabolically healthy obese* – MHO), présente un profil métabolique normal, autant au niveau lipidique qu'au niveau du métabolisme du glucose et de l'insuline. À l'inverse, on rencontre aussi des individus de poids normal avec un profil physiologique semblable à celui d'un obèse : résistance à l'insuline, profil lipidique athérogénique et une pression sanguine augmentée [153]. Par contre, ces sujets arborent une distribution adipeuse différente des sujets sains i.e. une diminution de la masse adipeuse appendiculaire et une augmentation de la masse adipeuse centrale (sous-cutanée et viscérale) comparativement aux sujets sains [154]. Récemment, des études utilisant des mesures estimées de la sensibilité à l'insuline ont mis en évidence le potentiel protecteur de la masse grasse périphérique. Le ratio des deux tissus adipeux (central et périphérique) pourrait donc être une mesure permettant d'intégrer l'effet protecteur du périphérique par rapport à l'effet délétère du tissu central. À la ménopause le tissu adipeux se redistribue de la périphérie vers le centre et, parallèlement, une augmentation d'incidence du diabète de type 2 et des maladies cardiovasculaires est observée [155]. La validation de l'utilisation du ratio une population à risque permettrait de mieux diriger l'intervention vers les individus présentant un risque plus élevé de complication. Nous avons utilisé plusieurs méthodes nous permettant de mesurer différentes facettes de la sensibilité à l'insuline. L'insulinémie à jeun nous permet de mesurer l'insulinorésistance hépatique tandis que les mesures de l'HGPO ou du clamp sont utiles pour évaluer la résistance périphérique à l'insuline. De plus, l'utilisation de méthodes de référence telles que le clamp et la DXA permet d'avoir accès à des données fiables de composition corporelle et de sensibilité à l'insuline. Notre hypothèse soutient que le ratio MGP/MGC (masse grasse périphérique/masse grasse centrale) sera favorablement corrélé aux différentes mesures de la sensibilité à l'insuline utilisées.

E- Méthodes et protocole de l'étude

1- Sujets

Une cohorte de 138 femmes ménopausées, âgées entre 45 et 70 ans, ayant répondu à l'annonce << Femmes ménopausées en santé possédant un surpoids ou obèses recherchées pour une étude sur la perte de poids>> publiée dans divers journaux de la région de Montréal de Mai 2003 à Février 2006 a été recrutée. De ce groupe, 14 ont été exclues des analyses car les données étaient incomplètes. Les analyses finales présentées plus bas sont donc effectuées à partir d'un groupe de 124 femmes. Toutes ces femmes étaient ménopausées (une année sans règles) fait confirmé par un test du niveau sanguin d'hormone folliculo-stimulante (plus grand ou égal à 30 U/L) et avaient un IMC au-dessus de 27 kg/m² à la visite d'inclusion. Pour être incluses dans le groupe, les dames devaient 1) ne pas avoir de maladies inflammatoires connues, 2) ne pas utiliser la thérapie de remplacement hormonale, 3) être non-fumeuse et 4) être sédentaire, c'est-à-dire qu'elles faisaient moins de deux heures d'activité physique structurée par semaine. À l'examen médical, toutes les participantes n'avaient aucun historique ni d'évidence des maladies suivantes : maladies cardiovasculaires, diabète (glycémie à jeun supérieure à 7,0 mmol/L et glycémie deux heures après une charge de 75g de glucose supérieure à 11,0 mmol/L), limitations orthopédiques, fluctuation du poids dans les trois mois précédents l'inclusion (+/- 2kg), désordre thyroïdien ou hypophysaire, infections (vérifié par un questionnaire médical et une formule sanguine complète). Elles n'utilisaient aucune médication pouvant affecter le métabolisme ou la fonction cardiovasculaire. Toutes les participantes ont consenti aux termes de l'étude par écrit, selon les règles éthiques établies par le comité d'éthique de la recherche de l'Université de Montréal.

2- Séquence des tests

Les participantes étaient convoquées à l'Unité Métabolique de l'Université de Montréal pour 7:30AM, à jeun (12 heures), afin de subir les tests d'inclusion (prise de sang à jeun, HGPO et examen médical). Après quatre semaines de stabilisation du poids (pesée hebdomadaire enregistrée par un membre du personnel), le clamp euglycémique hyperinsulinémique était pratiqué. C'est à ce moment que les prises sanguines pour

déterminer le profil lipidique à jeun (triglycérides, cholestérol-HDL) ainsi que la glycémie et l'insulinémie à jeun étaient effectuées. Le cholestérol-LDL était calculé avec la formule de Friedman se basant sur le cholestérol total et le cholestérol-HDL. Au cours des deux semaines suivantes, elles étaient convoquées pour la DXA et le CT-Scan.

3- Échantillons sanguins à jeun

Après un jeûne de 12 heures et avant le clamp euglycémique hyperinsulinémique, des échantillons de sang veineux étaient recueillis. La glycémie à jeun était mesurée immédiatement sur place en utilisant la glucose oxydase (Glucose Analyzer – Beckman Coulter, Fullerton, CA). Les échantillons d'insuline étaient conservés à -80°C jusqu'aux analyses. Les niveaux d'insulines étaient déterminés en duplicata par dosage radioimmunologique utilisant l'insuline humaine comme standard (Linco Research, St-Charles, MO).

4- Hyperglycémie provoquée oralement (HGPO)

Avant le début de l'étude et suite à un jeûne de 12 heures, une HGPO de deux heures avec 75 grammes de dextrose était effectuée le matin, selon les lignes directrices de l'association américaine du diabète [156]. Les échantillons sanguins étaient recueillis à 0, 30, 60, 90 et 120 minutes. La glycémie sanguine était rapidement mesurée avec le COBAS INTEGRA 400+ (Roche Diagnostic, Montréal, Canada). Les niveaux d'insuline étaient mesurés selon la méthode décrite plus haut. L'aire sous la courbe pour la glycémie et l'insulinémie durant l'HGPO était calculée en utilisant le programme Graphpad Prism (Version 3.0, San Diego, CA).

5- Clamp hyperinsulinémique euglycémique

Après un jeûne de 12 heures, le clamp débutait à 7:30AM, suivant la procédure décrite préalablement par DeFronzo et al. [146]. Il suffit d'infuser en continu de l'insuline exogène à un niveau qui inhibe la production de glucose endogène. Une infusion de glucose est donc nécessaire pour maintenir la glycémie au niveau désiré (habituellement autour de 5,5 mmol/L, légèrement au-dessus de la glycémie à jeun). Avant le début de l'infusion, trois échantillons de base ont été recueillis (à 40, 20 et 0 minutes avant le début). Un bolus d'insuline ($14 \times \text{poids (kg)}/1000$ unités d'insuline injectées en une minute) était injecté durant la première minute du test. Ce bolus était

destiné à arrêter le plus rapidement possible la production de glucose hépatique afin d'avoir la mesure la plus juste de l'infusion de glucose. Par la suite, l'insuline était infusée au rythme de $75 \mu\text{U}/\text{m}^2/\text{min}$ durant 180 minutes. Le glucose sanguin était mesuré à chaque intervalle de 5-10 minutes avec la glucose oxydase (Glucose analyzer, Beckman Coulter, Fullerton, CA). L'infusion de dextrose (concentration 20%) était par la suite ajustée pour maintenir la glycémie aussi près du niveau à jeun que possible. À partir du clamp, deux indices étaient calculés: 1) le $M(t3)$ qui représente le débit d'infusion de glucose par kilogramme de poids ($\text{mg} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$) et 2) le $Mm(t3)$ qui est le débit d'infusion de glucose par kilogramme de masse maigre ($\text{mg} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1} \text{ FFM}$).

6- Composition corporelle

Le poids corporel était enregistré avec une balance électronique (Balances industrielles, Montreal, Canada) et la grandeur était prise avec un stadiomètre (Perspective Enterprises Portage, MI). Ces mesures étaient par la suite combinées pour calculer l'IMC ($\text{poids (kg)}/\text{grandeur au carré (m}^2\text{)}$). La masse maigre totale ainsi que la masse grasse totale étaient mesurées à l'aide d'une DXA (version 6.10.019, General Electric Lunar Corporation, Madison, WI). Les masses périphériques (maigre et grasse) étaient issues de l'addition des masses respectives des jambes et des bras.

7- Tomographie axiale assistée par ordinateur (CT Scan)

L'appareil de tomographie axiale GE High Speed Advantage (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI) était utilisé pour mesurer la superficie de tissu adipeux viscéral. Le sujet était allongé sur le dos avec les bras au-dessus de la tête lors du test. La mesure était prise au niveau des vertèbres lombaires L4/L5. Le positionnement anatomique était déterminé par une image de repérage. Le tissu adipeux viscéral était délimité par la cavité intra-abdominale (l'intérieur de la paroi formée des muscles abdominaux (grand droit et muscle abdominaux obliques) pour la face antérieure et la colonne vertébrale pour la face postérieure). L'image de la coupe était digitalisée et l'aire du tissu adipeux viscéral était mise en évidence par un intervalle d'atténuation de -190 to -30 unités Hounsfield en utilisant un programme distribué commercialement (GE Medical Systems).

8- Analyses statistiques

Les statistiques descriptives sont présentées sous forme de moyenne \pm l'écart-type. L'insulinémie à jeun et l'aire sous la courbe de l'insuline ont échoué le test d'homogénéité des variances (Levene). Ces variables ont donc été normalisées par transformation logarithmique pour les analyses. Notre cohorte a été divisée en tertiles basés sur le ratio de masse grasse périphérique/la masse grasse centrale. Les groupes ainsi formés ont ensuite été comparés avec une analyse de variances (ANOVA) suivie d'un test de Tukey HSD. L'association entre le ratio et les différents indices de sensibilité à l'insuline a été évaluée avec une corrélation de Pearson. Par la suite, une régression séquentielle était utilisée pour déterminer les prédicteurs indépendants de la sensibilité à l'insuline en utilisant l'insulinémie à jeun, l'aire sous la courbe de l'insuline, $M(t3)$ et $Mm(t3)$ comme variables dépendantes. Les variables indépendantes incluses dans le modèle de régression sont: l'âge, le poids, l'IMC, la masse grasse totale, la masse maigre totale, la masse maigre et grasse périphérique, la masse maigre et grasse centrale, le tissu adipeux viscéral et les ratios de masse grasse périphérique/la masse grasse centrale ainsi que de masse maigre périphérique/masse grasse centrale. Les tests statistiques ont tous été effectués avec SPSS pour Windows (Version 13.0, SPSS, Chicago, IL). Le seuil de signification accepté était établi à $p \leq 0.05$.

F- Résultats - Article

Body fat distribution modulates insulin sensitivity in post-menopausal overweight and obese women: the MONET study

Auteurs (es) et co-auteurs (es) : Benoit Tousignant, May Faraj, Florence Conus, Dominique Garrel, Lise Coderre et Rémi Rabasa-Lhoret.

Contribution respective :

B.T. : collecte et analyse des données et rédacteur principal de l'article

M.F. : aide avec l'analyse statistique

F.C. : aide avec l'analyse statistique

D.G. : co-directeur du laboratoire

L.C. : aide avec la rédaction

R.R-L : directeur de recherche, aide avec la rédaction

BODY FAT DISTRIBUTION MODULATES INSULIN SENSITIVITY IN POST-MENOPAUSAL OVERWEIGHT AND OBESE WOMEN: THE MONET STUDY

Tousignant B¹, Faraj M¹, Conus F⁴, Garrel D^{1,5}, Coderre L^{1, 3,5} et Rabasa-Lhoret R^{1-3, 5}

¹Department of Nutrition, ²Montreal Diabetes Research Center, ³Department of Medicine, ⁴Department of Kinesiology, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada and ⁵Research center, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM-Hôtel-Dieu

Running Title: Fat distribution modulates insulin sensitivity

Keywords: Insulin resistance, hyperinsulinemic euglycemic clamp, abdominal fat, peripheral fat, visceral adipose tissue

Address for correspondence: Rémi Rabasa-Lhoret, MD, PhD, Faculté de médecine, Département de nutrition, Université de Montréal, 2405 Chemin Côte Ste-Catherine, Pavillon Liliane de Stewart, Montréal, Québec, Canada H3T 1A8. Tel: [information retirée / information withdrawn]

[redacted] and Fax: [information retirée / information withdrawn]. Email: [information retirée / information withdrawn]

ABBREVIATIONS

AUC: Area under the curve

BMI: Body mass index

CFM: Central fat mass

CLM: Central mass

CT scan: Computed tomography

DXA: Dual X-Ray Absorptiometry

FFM: Fat free mass

HEC: Hyperinsulinemic euglycemic clamp

HOMA Homeostatic model assessment

IFG: Impaired fasting glucose

IGT: Impaired glucose tolerance

LBM: Lean body mass

M(t3): glucose infusion per kg of body weight

Mm(t3): glucose infusion per kg of fat free mass

OGTT: Oral glucose tolerance test

PFM: Peripheral fat mass

PFM/CFM: Peripheral fat mass over central fat mass

PLM: Peripheral lean mass

TFM: Total fat mass

TZD: Thiazolidinedione

VAT: Visceral adipose tissue

WHR: Waist to hip ratio

ABSTRACT

Rationale: Central fat distribution correlates with insulin resistance and is a good predictor of incident type 2 diabetes and cardiovascular complications. On the other hand, recent studies have demonstrated that increased peripheral fat is associated with higher insulin sensitivity. Together, these results suggest that the ratio of peripheral fat mass over central fat mass (PFM/CFM) may be a better predictor of insulin sensitivity than either measure alone. Thus, we investigated, in an obese population with golden standard methods, whether insulin sensitivity was affected by adipose tissue distribution assessed by the PFM/CFM ratio.

Research design and methods: 124 non-diabetic obese and overweight postmenopausal women underwent an oral glucose tolerance test (OGTT) with multiple glucose and insulin samples to assess post-challenge glucose tolerance and a hyperinsulinemic euglycemic clamp (HEC) to assess insulin sensitivity. Body composition was determined using computed tomography for visceral adipose tissue accumulation and Dual X-Ray Absorptiometry (DXA) for fat mass, fat free mass and their respective repartition. Subjects were divided by tertiles of PFM/CFM.

Results Compared to the 2 other groups, subjects with preferential central fat distribution (group 1) had higher fasting insulin levels and insulin area under the curve (AUC) during OGTT, as well as lower glucose infusion rate during the HEC, whether it was expressed per kg of body weight ($M(t3)$) or per kg of fat free mass (FFM) ($Mm(t3)$). The PFM/CFM ratio also correlated significantly with fasting insulin (-0.32 , $p=0.001$), the insulin AUC (-0.42 $p=0.001$), $M(t3)$ (0.39 $p=0.001$) and $Mm(t3)$ (0.37 $p=0.001$). Except for fasting insulin, these correlations remained significant after correction for total fat mass or visceral adipose tissue. Furthermore, PFM/CFM ratio, was an independent predictor of insulin AUC, $M(t3)$ and $Mm(t3)$.

Conclusion: Our results suggest that the ratio of PFM/CFM integrates the antagonistic effects of both central and peripheral depot on insulin sensitivity.

INTRODUCTION

Obesity, often linked to insulin resistance, is associated with metabolic and cardiovascular complications such as type 2 diabetes and hypertension and is [1]. However, studies have identified insulin resistance in subjects with body weight [2]. Furthermore, we and others have documented the presence of a subgroup of obese individuals who are relatively insulin sensitive despite their obesity [3]. These studies highlight the wide inter-individual differences in insulin sensitivity that exists for any given amount of body fat, whether expressed as body mass index (BMI), total or percent body fat, suggesting that other factors contribute to insulin sensitivity.

Marked differences are apparent between various fat depots in regards to their contribution to insulin resistance and its associated cardio-metabolic risk factors. Large epidemiological studies have highlighted the contribution of central fat distribution to insulin resistance and to the increased risk of incident diabetes and cardiovascular disease [4-9]. On the other hand, low thigh fat is associated with higher fasting glucose, while higher peripheral fat is linked with heightened insulin sensitivity [10-12]. Thus, peripheral fat may be a protective factor counterbalancing the adverse effect of central fat on insulin sensitivity.

Various methods have been developed to evaluate body fat distribution. Waist circumference is widely viewed as a simple but effective measure for assessing obesity-related health risks [13]. However, it does not take into account the potential beneficial effect of peripheral fat mass on these parameters. Past studies have established the waist-to-hip ratio (WHR) as a valuable predictor of insulin resistance, cardiovascular disease and all-cause mortality [9]. However, the WHR is influenced by fat and lean masses from the legs, both of which can modulate insulin sensitivity. On the other hand, the dual energy x-ray absorptiometry (DXA) provides a measure of lean body mass (LBM) and total fat and their anatomic localization. The purpose of this study was to evaluate the effect of regional fat distribution on insulin sensitivity in a population of overweight and obese postmenopausal women gold standard methods to quantify insulin sensitivity: the hyperinsulinemic euglycemic clamp (HEC) and body fat distribution, DXA and computed tomography (CT scan) to analyze the

contribution of regional fat depots. Our results demonstrated that the ratio of peripheral fat mass to central fat mass (PFM/CFM) is an independent predictor of insulin sensitivity.

RESEARCH DESIGN AND METHOD

Subjects

A hundred and thirty eight postmenopausal women, aged 45 to 70 years, who responded to our advertisement seeking “healthy overweight and obese postmenopausal women for a weight loss study” in the Montreal area from May 2003 to February 2006, were recruited. Of these, 14 women were excluded because of missing data and, thus, our analysis included 124 women. All enrolled subjects were postmenopausal (1 year without menses), confirmed by a follicle-stimulating hormone blood level test (equal to or over 30 U/L), and had a BMI over 27 kg/m² at the inclusion visit. To be enrolled, they had to be: 1) free of known inflammatory disease, 2) without hormone replacement therapy or surgically-induced menopause, 3) non-smokers, and 4) sedentary, i.e. under 2-h/week of structured exercise. At physical examination and routine laboratory measurements, all participants had no history or evidence of the following: cardiovascular disease, diabetes (fasting blood glucose <7.0 and <11.0 mmol/liter 2-h after a 75 g oral glucose tolerance test (OGTT)), orthopedic limitation, weight fluctuation in the past 3 months (\pm 2 kg), thyroid or pituitary diseases, infection (tested by medical questionnaire and complete blood count) and were not taking any medication that could affect their metabolism or cardiovascular function. All participants gave informed written consent before participation in accordance with ethics guidelines of the Université of Montréal Research Ethics Committee.

Study design

Participants were invited to the Université of Montréal Metabolic Unit at 07:30 AM in the fasting state for the inclusion testing protocol (OGTT, fasting blood samples, physical examination). After 4 weeks of weight stabilization (subjects were asked to weigh themselves once a week), they came in for a HEC test. At that time, blood samples were taken to measure fasting lipid profile (triglycerides, HDL-Cholesterol) glucose and insulin. LDL-Cholesterol was computed according to the Friedman formula from HDL and total cholesterol levels. Within the next 2 weeks, body composition was assessed by DXA and CT scan.

Fasting blood sample

After an overnight fast (12-h) and before the HEC test, venous blood samples were collected. Fasting glucose was measured immediately using glucose oxidase (glucose analyzer - Beckman Coulter, Fullerton, CA) while insulin samples were kept at -80°C for analysis. Insulin levels were quantified in duplicate by radioimmunoassay with human insulin serving as standard (Linco Research, St-Charles, MO).

Oral glucose tolerance test (OGTT)

Prior to the study, a 2-h 75 g OGTT was performed in the morning after a 12-h fast, according to the guidelines of the American Diabetes Association [14]. Blood samples were collected at 0, 30, 60, 90 and 120 min. Plasma glucose was rapidly measured in COBAS INTEGRA 400+ (Roche Diagnostic, Montreal, Canada) while insulin levels were assessed as described above. The area under the curve (AUC) for insulin and glucose was charted with Graph pad Prism (Version 3.0, San Diego, CA).

Hyperinsulinemic euglycemic clamp (HEC)

The clamp began at 7:30 AM after a 12-h overnight fast according to the procedure described previously by DeFronzo et al. [15]. Three basal blood samples were taken over 40 min, after which insulin was infused at a prime constant rate of $75 \mu\text{U}/\text{m}^2$ for 180 min. Plasma glucose was measured every 5-10 min with a glucose analyzer (Beckman Coulter) and maintained at the fasting level with variable infusion rates of 20% dextrose. Two insulin sensitivity indices were computed by HEC: $M(t_3)$, which is the glucose infusion rate by kilogram body weight ($\text{mg} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$), and $Mm(t_3)$, which is the glucose infusion rate by kilogram of fat free mass (FFM) ($\text{mg} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1} \text{ FFM}$).

Body composition

Body weight was recorded with an electronic scale (Balances industrielles, Montreal, Canada), height was measured with a wall stadiometer (Perspective Enterprises, Portage, MI), and these values were taken to compute the BMI (body weight (kg)/height (m²)). LBM and fat mass were determined by DXA absorptiometry (version 6.10.019, General Electric Lunar Corporation, Madison, WI). Peripheral masses were computed by adding arm and leg fat or lean mass.

Computed tomography (CT scan)

A GE high speed Advantage CT scanner (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI) was deployed to measure visceral adipose tissue. The study subjects were examined in the supine position with both arms stretched above their head. The position of the scan was established at the L4/L5 level according to a scout image of the body. Visceral adipose tissue area was quantified by delineating the intra-abdominal cavity at the most internal aspect of the abdominal and oblique muscle wall surrounding the cavity and the posterior aspect of the vertebral body. Cross-sectional areas of adipose tissue were highlighted and computed by attenuation ranging from -190 to -30 Hounsfield units, using commercially available software (GE Medical Systems).

Statistical analysis

Descriptive results are presented as mean \pm standard deviation (SD). The AUC for insulin and fasting insulin levels failed Levene's homogeneity test of variance and was thus log transformed for analysis. Our cohort was stratified in tertiles of PFM/CFM. These groups were then compared by one-way ANOVA followed by Tukey's HSD post-hoc test. Associations between the PFM/CFM ratio and the marker of insulin sensitivity were examined by Pearson correlation. Stepwise regression analysis was undertaken to determine independent predictors of insulin sensitivity with fasting insulin, insulin AUC, Mt3 and Mmt3 as dependent variables. Our regression model also included the following independent variables: age, weight, BMI, total fat mass, LBM, peripheral lean mass (PLM), central lean mass (CLM), PFM, CFM, visceral adipose tissue (VAT) and PFM/CFM and PLM/CFM ratios. We employed SPSS for

Windows (Version 13.0 SPSS, Chicago, IL) for statistical analysis. Significance was accepted at $p < 0.05$.

RESULTS

As shown in Tables 1 and 2, our cohort of post-menopausal overweight and obese women covered a wide range of body weight, BMI, body fatness and regional fat distribution. This cohort also displayed a 4- to 5-fold difference in insulin sensitivity (Table 2). Among our subjects, 6.3% presented impaired fasting glucose and 20.6% impaired glucose tolerance. However, no diabetic subjects were included in the study.

At inclusion, all subjects had a BMI over 27 kg/m². Weight stability (within ± 2 kg) was verified by monitoring body the weight of each subject on a weekly basis for 4 weeks. On the test day, 1 subject displayed a BMI less than 27 kg/m², related to slight weight loss during the stabilization period. This subject was included in the analysis based on her weight at the inclusion visit.

To examine the effect of regional fat distribution on insulin sensitivity, we divided our population in tertiles. As shown in Table 1, the 3 groups were significantly different for most anthropometric variables (BMI, total fat mass (TFM), LBM, and VAT) but were similar for age and % of body fat. As seen in Figure 1A, women with the lowest PFM/CFM ratio, i.e. the group with the least peripheral fat for the amount of central fat (Group 1), displayed 34% ($p<0.001$) and 46% ($p<0.001$) increases in fasting plasma insulin levels compared to Groups 2 and 3, respectively. During the OGTT, Group 1 presented a 74% ($p<0.001$, for both groups) elevation of insulin AUC compared to Groups 2 and 3, respectively (Figure 1B). These differences were also reflected during HEC where Group 1 showed a reduced glucose infusion rate compared to the other 2 groups, whether it was expressed per unit of body weight (M(t3)) (17 and 22% decreased compared to Groups 2 and 3; $p<0.001$) or per unit of FFM (Mm(t3)) (15 and 20% lower than in Groups 2 and 3; $p=0.001$). On the other hand, there was no significant difference for any of these parameters between Groups 2 and 3. Thus, individuals in Group 1, i.e. with the lowest PFM/CFM ratio, displayed higher insulin levels, elevated insulin AUC during the OGTT, and a lower glucose infusion rate (M(t3) and Mm(t3)) during the HEC compared to the 2 other groups.

We next examined the correlation between PMF/CFM and these variables. As shown in Table 3, we found associations between the PFM/CFM ratio and fasting insulin

levels ($R=-0.32$; $p<0.001$), insulin AUC ($R=-0.42$; $p<0.001$), M(t3) ($R=0.39$; $p<0.001$), and Mm(t3) ($R=0.37$; $p<0.001$). After correction for age, BMI, total body weight, LBM, TFM, % of body fat and VAT, the association between fasting insulin and the ratio was lost ($R=-0.16$; $p=0.087$) while the other 3 variables remained significantly associated with the PFM/CFM ratio (insulin AUC: $R=-0.32$; $p<0.001$, M(t3): $R=0.30$; $p=0.001$, Mm(t3): $R=0.28$; $p=0.002$).

To examine whether the PFM/CFM ratio could independently predict insulin resistance, stepwise regression analysis was performed. As reported in Table 4, fasting plasma insulin was not influenced by the PFM/CFM ratio, but it was determined by VAT and LBM, explaining together 22% of the variation. On the other hand, the ratio was associated with insulin resistance, as assessed by M(t3), Mm(t3) or insulin AUC during the OGTT. Moreover, for Mm(t3) and insulin AUC, this ratio was the first and most relevant predictor of insulin resistance, accounting for 13.4% and 23.2% of the respective variances.

DISCUSSION

Obesity is a major risk factor for type 2 diabetes mellitus [16] as well as for a cluster of cardiovascular risk factors associated with insulin resistance [17, 18]. More precisely, it has been shown that android fat distribution provided a better indication than BMI for both the risk of diabetes and cardiac events [9, 19]. Furthermore, recent evidence indicate that PFM accumulation could provide some degree of protection against metabolic complications [20-24]. Thus, estimation of regional fat distribution, which integrates the effects of both fat depots, may better reflect the contribution of adipose tissue to the development of insulin resistance than measures of either total or abdominal body fat. The present study demonstrated that women who presented a high PFM/CFM ratio (i.e. gynoid repartition) had lower fasting insulin levels, reduced insulin AUC during the OGTT as well as increased insulin sensitivity, as measured by the HEC, compared to women who had android repartition. These changes in insulin sensitivity occur even though that all groups add similar % of body fat. Furthermore, our analysis demonstrated a positive correlation between these insulin sensitivity measurements and the PFM/CFM ratio and revealed that this ratio was an independent predictor of insulin sensitivity.

Our results demonstrated that the PFM/CFM ratio correlated with various measures of insulin sensitivity and that it was also an important predictor of insulin sensitivity. The only exception was fasting insulin levels for which VAT was the primary predictor. This may reflect the fact that fasting measurements may better represent liver insulin sensitivity while both the OGTT and the clamp are dynamic measures of primarily skeletal muscle insulin sensitivity. Fatty acids from VAT are release into the portal circulation. It has been suggested that increased circulating fatty acids stimulate gluconeogenesis and impair insulin-mediated suppression of hepatic glucose production, resulting in hepatic insulin resistance [1].

Recent studies has demonstrated that peripheral adiposity has a beneficial effect on insulin sensitivity and glucose metabolism [11, 12]. Investigation of metabolically-obese normal-weight and lipodystrophic subjects disclosed that increased CFM or VAT compared to PFM was associated with deteriorated insulin

sensitivity [2, 25], indicating that even in individuals with low total fat, alteration of the ratio may lead to insulin resistance.

Numerous authors have reported the beneficial effect of thiazolidinedione (TZD) administration on insulin action. Furthermore, the ADOPT trial [26] disclosed that type 2 diabetic patients on TZD had better glucose control compared to other oral hypoglycemic agents despite a significant weight gain and increased waist circumference. Examination of regional fat distribution after TZD administration showed that increased fat accumulation occurred mostly in subcutaneous adipose tissue, often in the absence of any changes in visceral mass, resulting in a more favorable PFM/CFM ratio [27-30]. Supporting a role for fat distribution in the development of insulin resistance, Paniagua et al. [31] recently observed that an isocaloric, carbohydrate-enriched diet promoted the redistribution of fat mass from peripheral locations to abdominal depots compared to a diet enriched in mono unsaturated and saturated fatty acids. These changes in fat distribution were associated with lower insulin sensitivity. Together, these studies suggest that the PFM/CFM ratio may better estimate the contribution of various fat depots to insulin resistance

Several mechanisms may contribute to the beneficial effect of peripheral adipose tissue on insulin sensitivity. Studies have shown that intra-abdominal adipose tissue presents more active lipolysis than its peripheral counterpart resulting in enhanced fatty acid release into the portal circulation [32, 33]. Venous drainage from visceral adipose tissue could directly affect hepatic glucose production and lipid metabolism. These abnormalities, in turn, could have an impact on the insulin sensitivity of various tissues [34, 35]. This notion is, however, challenged by other authors who propose that intra-abdominal accumulation has no causal role, but reflects the inability to store fat efficiently in peripheral adipose tissue [1]. In contrast, peripheral adipocytes are very efficient at trapping fatty acids and this may lead to faster storage of postprandial lipids, thus minimizing the risk of ectopic fat deposition and/or pathological mechanisms such as gluco-lipotoxicity [36].

In addition to its lipid storage function, adipose tissue also synthesizes and secretes a variety of proteins with important systemic effects. These adipokines are known to modulate both glucose and lipid metabolism [37]. Recent studies have demonstrated that adipokine expression is a function of both adipose tissue mass and its distribution. The lower expression of protein involved in inflammation, such as 11- β -hydroxysteroid dehydrogenase-1, interleukin-6 and plasminogen activator inhibitor-1, in peripheral adipose tissues than in abdominal adipose tissue, may contribute to the protective effect of peripheral fat on insulin sensitivity [38].

While the lowest tertile of PFM/CFM is associated with lower insulin sensitivity, we did not observe any significant differences between the other 2 groups, indicating that a threshold may exist over which the beneficial effect of peripheral fat is limited. The presence of a threshold may point to a limit in the beneficial PFM effect. Once the needed buffering capacity is reached, further increment of PFM is somewhat useless to improve metabolic profile.

On the other hand, as CFM increases, the PFM reaches its buffering limit. It has recently been proposed that when peripheral adipocytes reach their limit to store fatty acids, they lose their protective benefits [27]. A reduction in the ability of peripheral fat to trap fatty acids may cause redistribution toward central fat. This may also favor their accumulation in ectopic tissues, such as skeletal muscle. Numerous studies have demonstrated that muscle triglyceride infiltration is associated with peripheral insulin resistance and lipotoxicity [39]. Interestingly, it has been suggested that TZD improves insulin action by stimulating adipogenesis and leading to augmented adipocyte number. Since PFM is more sensitive to the effect of TZD than its abdominal counterpart, this would favor the generation of new fat cells as well as fat accumulation in this depot resulting in a more favorable PFM/CFM.

The current study is limited by several factors. First, our cohort is composed only of overweight and obese non-diabetic sedentary postmenopausal women, and thus our findings are limited to this population. Secondly, our cross-sectional approach, does not allow us to draw conclusions on any causal associations. Despite these limitations,

our results are strengthened by the use of gold standard techniques in a relatively large, well-characterized cohort.

In conclusion, the present study demonstrates that the PFM/CFM ratio is correlated positively with insulin sensitivity ($M(t3)$ and $Mm(t3)$) and insulin AUC during the OGTT. Furthermore, this ratio is an independent predictor of insulin sensitivity. Thus, this ratio may integrate the antagonistic effect of PFM and CFM on insulin sensitivity. Recent increases in the use of DXA in medical clinics call for the development of rapid indices to identify patients at higher risk and direct them toward prevention before the onset of more serious medical issues.

ACKNOWLEDGEMENTS

Rémi Rabasa-Lhoret holds Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ) research scholar grants. May Faraj has a postdoctoral fellowship from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR). This study was supported by grants from the CIHR New Emerging Teams in Obesity (Université de Montréal and University of Ottawa; the MONET project) and a CIHR Operating Grant. We thank Mrs. Lyne Messier for coordinating of this study and Dr. Miguel Chagnon for his precious advice on statistical analyses. The editorial assistance of Mr. Ovid Da Silva, Research Support Office, Research Centre, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), is acknowledged

REFERENCES

1. Despres, J.P. and I. Lemieux, *Abdominal obesity and metabolic syndrome*. Nature, 2006. **444**(7121): p. 881-7.
2. Conus, F., R. Rabasa-Lhoret, and F. Peronnet, *Characteristics of metabolically obese normal-weight (MONW) subjects*. Appl Physiol Nutr Metab, 2007. **32**(1): p. 4-12.
3. Karelis, A.D., et al., *Clinical markers for the identification of metabolically healthy but obese individuals*. Diabetes Obes Metab, 2004. **6**(6): p. 456-7.
4. Chan, J.M., et al., *Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men*. Diabetes Care, 1994. **17**(9): p. 961-9.
5. Kissebah, A.H. and A.N. Peiris, *Biology of regional body fat distribution: relationship to non-insulin-dependent diabetes mellitus*. Diabetes Metab Rev, 1989. **5**(2): p. 83-109.
6. Despres, J.P., *Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome?* Ann Med, 2006. **38**(1): p. 52-63.
7. Megnien, J.L., et al., *Predictive value of waist-to-hip ratio on cardiovascular risk events*. Int J Obes Relat Metab Disord, 1999. **23**(1): p. 90-7.
8. Folsom, A.R., et al., *Body mass index, waist/hip ratio, and coronary heart disease incidence in African Americans and whites. Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators*. Am J Epidemiol, 1998. **148**(12): p. 1187-94.
9. Yusuf, S., et al., *Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study*. Lancet, 2005. **366**(9497): p. 1640-9.
10. Snijder, M.B., et al., *Low subcutaneous thigh fat is a risk factor for unfavourable glucose and lipid levels, independently of high abdominal fat. The Health ABC Study*. Diabetologia, 2005. **48**(2): p. 301-8.
11. Paradisi, G., et al., *Dual energy X-ray absorptiometry assessment of fat mass distribution and its association with the insulin resistance syndrome*. Diabetes Care, 1999. **22**(8): p. 1310-7.
12. Gan, S.K., et al., *Insulin action, regional fat, and myocyte lipid: altered relationships with increased adiposity*. Obes Res, 2003. **11**(11): p. 1295-305.
13. Lau, D.C., et al., *2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children [summary]*. Cmaj, 2007. **176**(8): p. S1-13.
14. *Screening for Diabetes*. Diabetes Care, 2002. **25**(90001): p. 21S-24.
15. DeFronzo, R.A., J.D. Tobin, and R. Andres, *Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance*. Am J Physiol, 1979. **237**(3): p. E214-23.
16. Smith, S.C., Jr., *Multiple risk factors for cardiovascular disease and diabetes mellitus*. Am J Med, 2007. **120**(3 Suppl 1): p. S3-S11.
17. Sowers, J.R., *Obesity as a cardiovascular risk factor*. Am J Med, 2003. **115 Suppl 8A**: p. 37S-41S.
18. McFarlane, S.I., M. Banerji, and J.R. Sowers, *Insulin Resistance and Cardiovascular Disease*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(2): p. 713-718.
19. Lissner, L., et al., *Larger hip circumference independently predicts health and longevity in a Swedish female cohort*. Obes Res, 2001. **9**(10): p. 644-6.

20. Tanko, L.B., et al., *Central and peripheral fat mass have contrasting effect on the progression of aortic calcification in postmenopausal women*. Eur Heart J, 2003. **24**(16): p. 1531-1537.
21. Lissner, L., et al., *Larger Hip Circumference Independently Predicts Health and Longevity in a Swedish Female Cohort*. Obesity Res, 2001. **9**(10): p. 644-646.
22. Snijder, M.B., et al., *Trunk fat and leg fat have independent and opposite associations with fasting and postload glucose levels: the Hoorn study*. Diabetes Care, 2004. **27**(2): p. 372-7.
23. Ferreira, I., et al., *Central Fat Mass Versus Peripheral Fat and Lean Mass: Opposite (Adverse Versus Favorable) Associations with Arterial Stiffness? The Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(6): p. 2632-2639.
24. Van Pelt, R.E., et al., *Contributions of total and regional fat mass to risk for cardiovascular disease in older women*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2002. **282**(5): p. E1023-1028.
25. Mulligan, K., et al., *Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2000. **23**(1): p. 35-43.
26. Kahn, S.E., et al., *Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy*. N Engl J Med, 2006. **355**(23): p. 2427-43.
27. Yang, X. and U. Smith, *Adipose tissue distribution and risk of metabolic disease: does thiazolidinedione-induced adipose tissue redistribution provide a clue to the answer?* Diabetologia, 2007.
28. Akazawa, S., et al., *Efficacy of troglitazone on body fat distribution in type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2000. **23**(8): p. 1067-71.
29. Kawai, T., et al., *Effects of troglitazone on fat distribution in the treatment of male type 2 diabetes*. Metabolism, 1999. **48**(9): p. 1102-7.
30. Smith, S.R., et al., *Effect of pioglitazone on body composition and energy expenditure: a randomized controlled trial*. Metabolism, 2005. **54**(1): p. 24-32.
31. Paniagua, J., et al., *MUFA-rich diet prevents central body fat distribution and decreases postprandial adiponectin expression induced by a carbohydrate-rich diet in insulin-resistant subjects*. Diabetes Care, 2007.
32. Rebuffe-Scrive, M., et al., *Fat cell metabolism in different regions in women. Effect of menstrual cycle, pregnancy, and lactation*. J Clin Invest, 1985. **75**(6): p. 1973-6.
33. Smith, U., *Regional differences in adipocyte metabolism and possible consequences in vivo*. Int J Obes, 1985. **9 Suppl 1**: p. 145-8.
34. Lewis, G.F., et al., *Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes*. Endocr Rev, 2002. **23**(2): p. 201-29.
35. Wajchenberg, B.L., *Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome*. Endocr Rev, 2000. **21**(6): p. 697-738.
36. Prentki, M. and C.J. Nolan, *Islet {beta} cell failure in type 2 diabetes*. J. Clin. Invest., 2006. **116**(7): p. 1802-1812.
37. Havel, P.J., *Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism*. Diabetes, 2004. **53 Suppl 1**: p. S143-51.

38. Lihn, A.S., et al., *Lower expression of adiponectin mRNA in visceral adipose tissue in lean and obese subjects*. Mol Cell Endocrinol, 2004. **219**(1-2): p. 9-15.
39. Kelley, D.E., *Skeletal Muscle Triglycerides: An Aspect of Regional Adiposity and Insulin Resistance*. Ann NY Acad Sci, 2002. **967**(1): p. 135-145.

Table 2: Metabolic characteristic of the study subjects

Variables	Mean \pm SD	Minimum-Maximum
Fasting glucose (mmol/L) ¹	5.1 \pm 0.5	3.8-6.5 ¹
Postload glucose 2-hour OGTT ²	6.3 \pm 1.8	3.4-11.0 ²
Fasting insulin (μ U/m ²)	14.78 \pm 6.09	3.86-44.48
M (T3) (mg x min ⁻¹ x kg ⁻¹)	6.24 \pm 1.76	2.7-11.9
Mm (T3) (mg x min ⁻¹ x kg ⁻¹ FFM ³)	11.56 \pm 3.19	4.72-22.87
AUC ⁴ Insulin OGTT (mmol/L/120 min)	8,993 \pm 5,512	995-42,059

¹. 6.3% of impaired fasting glucose subjects (between 6.0 and 7.0 mmol/L)

². 20.6% of impaired glucose tolerance (between 7.8 and 11.0 mmol/L)

³. FFM: Fat free mass

⁴. AUC: Area under the curve

Table 3 Correlations between PFM/CFM and insulin metabolism indexes (uncorrected and corrected for VAT and TFM)

Variable	PFM/CFM	<i>p</i>	PFM/CFM (corrected ¹)	<i>p</i>
Fasting glucose	0.05	.553	0.14	.129
Fasting insulin (log)	-0.32	.0001	-0.16	.087
AUC insulin OGTT (log)	-0.42	.0001	-0.32	.0001
M(t3)	0.39	.0001	0.30	.001
Mm(t3)	0.37	.0001	0.28	.002

¹. Corrected for age (yr), total weight (kg), lean body mass (kg), total fat mass (kg) and visceral adipose tissue (cm²)

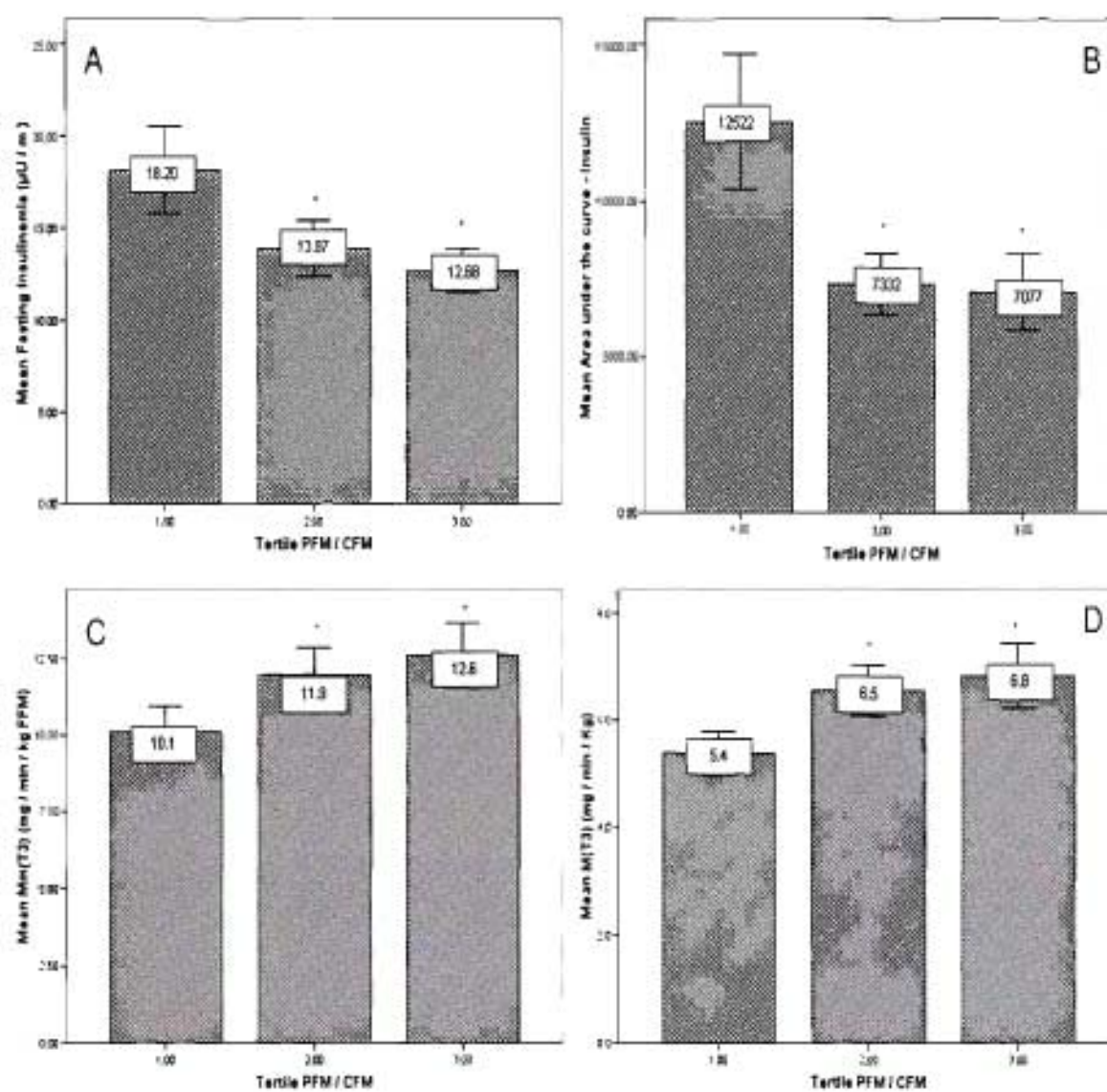
Table 4: Results of stepwise linear regression

Dependent variable	Stepwise regression model	R^2	P
Fasting insulin (log)	$0.001 \cdot \text{VAT} + 0.006 \cdot \text{LBM} + 0.693$	0.22	.0001
M(t3)	$-0.115 \cdot \text{CFM} + 1.797 \cdot (\text{PFM}/\text{CFM}) + 6.466$	0.23	.0001
Mm(t3)	$4.65 \cdot (\text{PFM}/\text{CFM}) - 0.136 \cdot \text{LBM} - 0.112 \cdot \text{Age} + 18.831$	0.24	.0001
AUC insulin – OGTT(log)	$-0.403 \cdot \text{PFM}/\text{CFM} + 0.01 \cdot \text{VAT} + 4.166$	0.20	.0001

FIGURE LEGEND

Figure 1. Insulin sensitivity between tertiles of peripheral fat mass over central fat mass (PFM/CFM). A: mean fasting insulin B: mean area under the curve (AUC) C: mean Mm(t3) D: Mean M(t3)

FIGURE 1

* : $p < 0.05$

G- Discussion

1- Insulinémie à jeun

L'insulinémie à jeun est un marqueur simple, mais validé, qui reflète principalement la sensibilité hépatique à l'insuline. À jeun, l'action principale de l'insuline est l'inhibition de la production hépatique de glucose. Chez des sujets non diabétiques, tels que ceux inclus dans notre étude, la glycémie à jeun varie peu. La principale différence entre les sujets les plus sensibles et les individus les moins sensibles est donc la concentration d'insuline requise pour pouvoir maintenir la glycémie à un niveau acceptable [140, 157]. La première analyse a examiné si l'insulinémie à jeun est modulée par le ratio MGP/MGC. Nos résultats démontrent que le groupe ayant le ratio de MGP/MGC le plus bas (i.e. les individus avec le moins de masse grasse périphérique et le plus de masse grasse centrale ; tertile 1) présente une insulinémie à jeun plus haute (moyenne de 18,20 $\mu\text{U/ml}$ comparé à 13,60 $\mu\text{U/ml}$ et 12,47 $\mu\text{U/ml}$ pour les tertiles 2 et 3). De plus, le ratio de MGP/MGC corrèle significativement avec l'insulinémie à jeun ($r = -0,33$; $p < 0,0001$). Cette relation est plus forte que celle observée avec la masse grasse centrale et la masse grasse périphérique prises séparément ($r = 0,31$; $p < 0,0001$ et $r = 0,08$; $p = 0,41$ respectivement). Cependant, elle est moins importante que celle existant entre le TAV et l'insulinémie à jeun ($r = 0,45$; $p < 0,0001$). L'importance des divers compartiments adipeux concernant l'insulinémie à jeun est mise en évidence lorsque l'on corrige pour l'âge, le poids total, MMT (masse maigre totale – *lean body mass*), MGT (masse grasse totale) et TAV. En effet, la relation entre le ratio et l'insulinémie à jeun n'est plus significative après cette correction. Cependant, la relation entre la MGC et l'insulinémie à jeun est conservée ($r = 0,23$; $p = 0,011$), corrigée). L'effet important du TAV sur les concentrations d'insuline à jeun est corroboré par la régression linéaire séquentielle qui démontre que le tissu adipeux viscéral est le premier prédicteur de l'insulinémie à jeun. L'autre composante modulant ce paramètre est la masse maigre totale. Il est à noter que le ratio n'est pas un prédicteur, ce qui confirme sa plus faible influence.

Ces trois observations supportent l'hypothèse d'un impact négatif de l'obésité viscérale sur la sensibilité à l'insuline. De plus, une accumulation préférentielle de la masse grasse au niveau périphérique (ratio MGP/MGC plus élevé) ne semble pas moduler les concentrations d'insuline retrouvées à jeun. Le faible lien entre le ratio MGP/MGC et l'insulinémie à jeun et les bonnes corrélations observées avec les différentes mesures de gras central (TAV, MGC, CT) supportent l'idée que la quantité de lipides stockés près des viscères est un des facteurs importants dans le développement de la résistance hépatique. Le fait que le TAV soit plus lipolytique pourrait provoquer un déversement d'acides gras libres directement au foie par le système portal, stimulant la production de glucose hépatique à jeun et donc une augmentation compensatoire des concentrations d'insuline dans le but de maintenir la glycémie dans les normes. Il a été suggéré que les effets bénéfiques de la MGP sont dus à sa capacité de capter et à entreposer les acides gras libres. Comme le TAV libère ceux-ci directement dans la circulation portale, la MGP a probablement peu d'effet sur leurs concentrations portales. Nos résultats suggèrent que la protection offerte par la MGP ne dépend pas entièrement des facteurs sécrétés, car ces facteurs seraient présent indépendamment du statut de l'individu (à jeun ou repus). Dans un tel cas nous observerions une diminution de la résistance à l'insuline reflétant l'augmentation de la MGP.

La MMT ressort comme étant un des prédictors de l'insulinémie à jeun. À partir de la même cohorte, nous avons déjà rapporté que les sujets résistants à l'insuline pourraient présenter une masse maigre accrue [158]. Une hypothèse serait que le foie présente une infiltration lipidique importante. Dans la mesure où le principal déterminant de la sensibilité à l'insuline à jeun est le foie et que l'accumulation hépatique de lipides (stéatose) est le meilleur marqueur de cette altération de la sensibilité, il est possible que les sujets en surpoids inclus dans notre étude présente un certain degré de stéatose [159]. En périphérie, le tissu adipeux intramusculaire peut compter pour 1 à 8% de la masse musculaire [160] et il n'a pas encore été clairement établi dans la littérature si cette masse adipeuse se retrouvait dans le décompte de la masse grasse ou dans celui de la masse maigre. Ceci pourrait en effet être causé par la méthode d'analyse par pixels de la DXA. [161]. Si la validité

de la DXA pour discriminer une variation minime de MMT ou de MGT est bien établie [162], sa capacité à discriminer lorsque la MMT (comme du tissu hépatique) est infiltré de façon diffuse par des lipides ne l'est pas encore.

2- Aire sous la courbe de l'insuline et le clamp euglycémique hyperinsulinémique

L'AUC (*area under the curve* - aire sous la courbe) de l'insuline, obtenue lors de l'HGPO, est proportionnelle à celle observée lors d'un repas [163]. Cet indice représente donc un aspect plus dynamique de la sensibilité à l'insuline car il met en jeu à la fois l'action de l'insuline pour freiner la production hépatique de glucose, mais aussi et surtout sa capacité à faire pénétrer le glucose dans les tissus périphériques tels que le muscle et le tissu adipeux [140, 151]. De plus, lors de l'HGPO, l'évaluation de la sensibilité à l'insuline dépend aussi de la capacité du glucose à stimuler la sécrétion de l'insuline et de sa clairance. Il s'agit donc d'une situation plus proche de la physiologie, mais dans laquelle de nombreux paramètres interviennent. Pour évaluer la sensibilité à l'insuline à partir de l'HGPO, il existe de multiples formules mais très peu de publications ont comparé leur validité au sein d'une même étude. Nous avons choisi d'utiliser l'AUC de l'insuline durant l'HGPO comme mesure de sensibilité. Il est à noter que les résultats de la glycémie en réaction à ce défi glucosé sont influencées par la présélection de nos sujets de recherche qui doivent présenter une glycémie post HGPO (i.e. prise à deux heures de l'ingestion de dextrose) de moins de 11,0 mmol/l. [164].

Nous avons aussi utilisé l'infusion maximale de glucose durant le clamp euglycémique hyperinsulinémique comme mesure de sensibilité à l'insuline. Cette mesure nous informe sur la capacité maximale du corps humain à capter le glucose ingéré et reflète principalement la sensibilité périphérique. Les mesures d'infusion de glucose issues du clamp doivent être corrigées pour la masse corporelle, de façon à considérer l'influence du nombre de cellules consommatrices de glucose. Nous avons utilisé deux méthodes de correction : 1) par la quantité de glucose infusé normalisé par unité de poids total ($M(t3) - \text{en mg} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$) ou 2) par unité de MMT ($Mm(t3) \text{ mg} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1} \text{ MMT}$).

L'analyse par tertile de l'aire sous la courbe de l'insuline lors de l'HGPO fait ressortir encore une fois la différence entre le groupe ayant le plus petit ratio et les deux autres groupes (12522 mmol/L/120 min comparé à 7188 mmol/L/120 min et 7183 mmol/L/120 min pour les tertiles 2 et 3). Des résultats similaires ont été observés avec le clamp : le premier tertile est significativement différent des deux autres, qui eux présentent des valeurs semblables (Pour M(t3) : 5,36 mg x min⁻¹ x kg⁻¹ comparé à 6,53 mg x min⁻¹ x kg⁻¹ et 6,85 mg x min⁻¹ x kg⁻¹. Pour Mm(t3) : 10,11 mg x min⁻¹ x kg⁻¹ MMT comparé à 11,92 mg x min⁻¹ x kg⁻¹ MMT et 12,7 mg x min⁻¹ x kg⁻¹ MMT). Donc, les sujets ayant une faible masse grasse périphérique combinée à une masse grasse centrale élevée (tertile 1) sont plus résistants à l'insuline que les sujets des deux autres tertiles, et cela indépendamment de la méthode utilisée pour évaluer la sensibilité à l'insuline.

Nos résultats présentent aussi une corrélation intéressante et significative entre le ratio MGP/MGC et l'AUC de l'insuline ($r = -0,42$; $p < 0,0001$) et cette relation persiste après les corrections (age, poids total, MMT, MGT et TAV) ($r = -0,32$; $p < 0,0001$). Des corrélations significatives ont aussi été obtenues entre le ratio et la sensibilité à l'insuline déterminée durant la clamp que les valeurs obtenues soient corrigées par kilogramme de poids total (Mt3) ou par kilogramme de masse maigre Mm(t3) ($r = 0,39$; $p < 0,0001$ et $0,37$; $p < 0,0001$, respectivement). De plus, ces associations persistent après les corrections ($r = 0,30$; $p = 0,001$ et $r = 0,28$; $p = 0,002$, respectivement).

Enfin, lors de la régression linéaire, le ratio MGP/MGC s'avère être le premier prédicteur de l'AUC de l'insuline et cela devant le TAV. La régression linéaire place le ratio comme deuxième prédicteur derrière MGC pour M(t3) et comme premier prédicteur pour Mm(t3)

Ces résultats impliquent donc qu'une accumulation périphérique préférentielle de la masse grasse module la sensibilité à l'insuline lors une situation dynamique (sous-maximale et maximale) alors que nous n'avons pas su mettre en évidence son action lors de l'évaluation de la sensibilité à l'insuline à jeun. Une meilleure sensibilité dynamique à l'insuline suggère un meilleur contrôle de la glycémie post-prandiale. Celle-ci étant reliée à un risque de complications métaboliques importantes (diabète et

maladie cardiovasculaire), c'est donc un point positif en faveur du ratio MGP/MGC [165].

Deux caractéristiques de la MGP peuvent être considérées comme responsables de cet effet positif: le captage plus efficace des acides gras libres et le profil sécrétoire (sécrétion augmentée de leptine, sécrétion diminuée de facteurs inflammatoires). L'association négative entre l'obésité, surtout si elle est de répartition centrale, est bien documentée [166, 167]. Il est connu que l'obésité affecte la valeur de $M(t3)$ et que l'obésité viscérale prédit mieux $M(t3)$ que le poids total [168, 169]. Cependant, nos résultats suggèrent que la distribution du tissu adipeux joue un rôle important dans le développement de la résistance périphérique à l'insuline. Deux caractéristiques de la MGP peuvent être considérées comme responsable de cet effet positif: 1) le captage plus efficace des acides gras libres et 2) le profil sécrétoire (sécrétion augmentée de leptine, sécrétion diminuée de facteurs inflammatoires) [116, 170].

L'obésité centrale est associée à une modification majeure du métabolisme du glucose et de l'insuline des adipocytes viscéraux. En présence d'une obésité périphérique, le métabolisme des adipocytes viscéraux est préservé. À l'inverse, il n'y a pas de différence entre l'obésité centrale et l'obésité périphérique chez les adipocytes périphériques [171]. Il pourrait donc y avoir un rôle protecteur systémique de la masse grasse périphérique sur le métabolisme de l'insuline et non seulement une action locale. Cet effet de la MGP sur la dégradation de la sensibilité à l'insuline semble par contre limité. L'augmentation de l'IMC diminue la valeur de $M(t3)$ indépendamment de l'importance du dépôt périphérique [171].

L'insulinorésistance hépatique est fréquemment reliée avec une insulinorésistance périphérique [151]. Mais, avec ces résultats, il semble possible que la MGP préserve plus efficacement la résistance à l'insuline du système musculaire squelettique que la sensibilité centrale. La MGP est plus sensible à l'insuline que l'est le TAV, donc l'inhibition de la lipolyse est plus efficace en présence d'insuline et le passage de la lipolyse vers la lipogenèse est lui aussi plus efficace. Le foie est donc majoritairement affecté par les acides gras libres provenant du tissu adipeux viscéral par le système portal. Mais ensuite, en circulation systémique, les acides gras libres que le foie n'a pas captés peuvent être absorbés par les adipocytes périphériques

diminuant ainsi leur captage et leur accumulation ectopique dans les muscles. Cela pourrait aider à prévenir la lipotoxicité associée à une accumulation importante de lipides dans les muscles. De plus l'augmentation de leptine due à la MGP stimule l'oxydation des lipides au niveau du tissu musculaire et pourrait diminuer l'infiltration de lipides dans les myocytes, aidant à préserver la sensibilité à l'insuline périphérique. La leptine, sécrétée en plus grande partie par la MGP, pourrait aussi avoir un rôle important à jouer dans ce phénomène, car une action insulinosensibilisantes lui est attribuée [172].

Le ratio MGP/MGC représente donc bien la combinaison des effets délétères du TAV et l'effet bénéfique, voir protecteur, du tissu adipeux sous-cutané périphérique sur le développement de l'insulinorésistance. En effet, il corrèle bien avec l'insulinémie à jeun (résistance centrale) et corrèle encore mieux avec la mesure dynamique qu'est l'AUC de l'insuline durant l'HGPO (résistance périphérique).

La dégradation de la sensibilité à l'insuline est plus lente que celle observée en présence d'une obésité plus centrale [173]. Nos résultats analysés par tertiles suggèrent qu'il existe un seuil à partir duquel le rôle protecteur de la MGP s'estompe. En effet, le premier tertile, celui présentant le ratio le plus défavorable, est nettement différent des deux autres, mais les deuxième et troisième tertiles ne sont pas différents entre eux, comme si un seuil maximal d'effets bénéfiques était atteint. Ce même fait est observé avec tous les paramètres étudiés. Une limite est donc présente, elle est seulement plus ou moins élevée selon le type d'entreposage favorisé. Ce seuil pourrait être attribuable à l'apparition de la résistance à la leptine au niveau du muscle squelettique, ou à l'atteinte d'un seuil dans la capacité de tamponner l'augmentation d'acides gras libres dans la circulation.

Deux avancées récentes viennent supporter cette dernière hypothèse. En effet, Yang et al [174], proposent qu'une fois que la capacité tampon maximale est atteinte, le tissu adipeux sous-cutané perdrait ses bénéfices métaboliques. De plus, l'apparition récente d'un nouveau traitement pharmacologique, les TZD, nous procure des indices importants sur le métabolisme des adipocytes. En fait, les TZD induisent une prise de poids, mais combinée à une redistribution du gras central vers la périphérie. Cette redistribution est causée par une augmentation marquée de l'adipogenèse

périphérique. Avec ce traitement, on observe une réduction marquée de la résistance à l'insuline, et ce malgré l'augmentation du poids.

Les inhibiteurs de protéases, un traitement pharmacologique pour le VIH (virus d'immunodéficience humaine), ont exactement l'effet contraire au niveau de la distribution adipeuse et un effet contraire est observé au niveau de la sensibilité à l'insuline. En fait, les individus qui débutent un traitement aux inhibiteurs de protéases perdent du gras, gagnent moins de MGC par rapport aux groupes contrôles. Mais, à la différence des deux autres groupes, ce groupe a perdu de la MGP tandis que les autres en ont gagné[175]. Cette modification de ratio se produit en même temps qu'une dégradation deux à trois fois plus importante de la sensibilité à l'insuline et des lipides sanguins.

En résumé, nous avons pu démontrer la validité de l'utilisation du ratio MGP/MGC pour prédire la sensibilité à l'insuline mesurée avec des index dynamiques. De plus, le ratio est fortement corrélé avec l'insulinémie à jeun malgré qu'il ne soit pas inclus comme dans les prédictors de cette mesure de la sensibilité à l'insuline.

H- Conclusion

L'obésité constitue un grave problème de société Il est donc important de bien saisir toutes les facettes des problèmes reliés à cet état. Malgré les impacts négatifs souvent reliés à cette condition, certains individus obèses présentent un profil métabolique plus positif que celui des sujets présentant un poids normal. Cette condition est associée à plusieurs facteurs génétiques et aux habitudes de vie qui, lorsque qu'entrecroisés, créent un phénotype divergeant entre les individus. Il est donc crucial de comprendre les mécanismes qui permettent à ces personnes de préserver leur sensibilité à l'insuline. Une de ces caractéristiques métaboliques est la présence d'une accumulation adipeuse de type gynoïde (appendiculaire). Les gens plus à risque, présentent une accumulation adipeuse de type androïde (tronculaire). Ces observations ont été confirmées grâce à l'avènement de nouvelles méthodes de mesure de la composition corporelle, comme la DXA et la MRI, mettant bien en relief la connivence importante entre le tissu adipeux viscéral et les différentes dysfonctions métaboliques associées à l'obésité. Les mêmes méthodes ont aussi servi à identifier le côté protecteur de l'accumulation adipeuse périphérique, ou du moins sa corrélation favorable avec un meilleur profil métabolique. Les mécanismes définissant si l'entreposage s'effectue principalement dans l'un ou l'autre des tissus ne sont pas encore bien définis. Par contre, les mécanismes par lesquels le tissu adipeux viscéral agit s'éclaircissent de plus en plus. Qui plus est, une combinaison de sécrétion désordonnée d'acides gras libres et d'adipokines inflammatoire provoque un effet domino débutant par le foie et se terminant par une dégradation généralisée de l'état (maladies cardiovasculaires, diabète de type 2, cancers, etc.). Les adipokines issues de la masse grasse périphérique semblent, pour leur part, avoir un effet bénéfique sur le métabolisme, mais l'impact positif de la masse grasse périphérique semble aussi provenir de la capacité à servir de tampon, réduisant efficacement l'exposition aux acides gras libres et diminuant la lipotoxicité et l'entreposage ectopique.

Les données présentées précédemment nous amènent à conclure, à l'aide de méthodes de référence et la combinaison de plusieurs indices, c'est-à-dire l'insulinémie à jeun, l'aire sous la courbe de l'HGPO, l'infusion de glucose corrigée

pour la masse totale et pour la masse maigre, que le ratio MGP/MGC corrèle, et dans certains cas prédit, quelques un de ces indices. L'idée d'établir le ratio de la masse grasse périphérique sur la masse grasse centrale permet de combiner les différents impacts des deux dépôts pour avoir une idée plus complète de l'état du patient.

Sa valeur prédictive reste encore à être corroborée par d'autres études. D'autres paramètres métaboliques, comme les lipides sanguins et la pression artérielle, ainsi que d'autres populations, comme les hommes et les enfants, doivent être testés pour pouvoir utiliser le ratio à plus grande échelle. De plus, il reste à cerner le mécanisme d'action de la masse grasse périphérique, afin d'optimiser son effet protecteur, par exemple à l'aide de traitements pharmacologiques, et ainsi diminuer la sévérité des effets pervers associés à l'obésité et à la résistance à l'insuline. Des études longitudinales à plus long terme se penchant sur la variation de ratio MGP/MGC et différents paramètres métaboliques, comme la sensibilité à l'insuline, sont encore à réaliser. Ces études nous permettraient de mieux saisir l'effet de seuil observé et ainsi de comprendre plus en profondeur la relation unissant le ratio avec les mesures physiologiques.

La validation d'indices anthropométriques (ratio tour de taille/hanche, plis cutanés, etc.) reflétant adéquatement le ratio MGP/MGC est une autre étape importante. Malgré une augmentation rapide du nombre de DXA, son accessibilité sera encore limitée pendant quelques années encore. Ces indices seraient donc une solution de remplacement moins coûteuse et surtout plus mobile, ce qui permettrait d'étendre les recherches sur une plus grande population sans faire exploser les coûts.

Les complications reliées à l'obésité constituent un fardeau à la fois économique, démographique et individuel. L'utilisation du ratio obtenu à partir des mesures de la DXA en clinique peut se révéler un outil pratique et rapide pour déceler les patients les plus à risque d'être insulino-résistants. Ces derniers pourront ainsi être dirigés vers les thérapies préventives afin d'éviter l'occurrence du diabète et des maladies cardiovasculaires..

I- Bibliographie

1. Tjepkema, M., *Adult obesity in Canada: Measured height and weight*. 2005.
2. CDC, C.f.D.C. *U.S. Obesity Trends 1985–2005*. 2005 [cited; Available from: <http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/obesity/trend/maps/>].
3. Bray, G.A., *Medical consequences of obesity*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(6): p. 2583-9.
4. Esmailzadeh, A., P. Mirmiran, and F. Azizi, *Waist-to-hip ratio is a better screening measure for cardiovascular risk factors than other anthropometric indicators in Tehranian adult men*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2004. **28**(10): p. 1325-32.
5. Dalton, M., et al., *Waist circumference, waist-hip ratio and body mass index and their correlation with cardiovascular disease risk factors in Australian adults*. J Intern Med, 2003. **254**(6): p. 555-63.
6. Yusuf, S., et al., *Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study*. Lancet, 2005. **366**(9497): p. 1640-9.
7. SANTÉCANADA, *Recension des lignes directrices par rapport au poids*. 2001.
8. Snijder, M.B., et al., *Trunk fat and leg fat have independent and opposite associations with fasting and postload glucose levels: the Hoorn study*. Diabetes Care, 2004. **27**(2): p. 372-7.
9. Jebb, S.A., *Aetiology of obesity*. Br Med Bull, 1997. **53**(2): p. 264-85.
10. Bouchard, C., *Current understanding of the etiology of obesity: genetic and nongenetic factors*. Am J Clin Nutr, 1991. **53**(6 Suppl): p. 1561S-1565S.
11. Carmelli, D., L.R. Cardon, and R. Fabsitz, *Clustering of hypertension, diabetes, and obesity in adult male twins: same genes or same environments?* Am J Hum Genet, 1994. **55**(3): p. 566-73.
12. Farooqi, I.S., *Monogenic human obesity syndromes*. Prog Brain Res, 2006. **153**: p. 119-25.
13. Speakman, J.R., *Obesity: The Integrated Roles of Environment and Genetics*. J. Nutr., 2004. **134**(8): p. 2090S-2105.
14. Lubrano-Berthelie, C. and K. Clement, *[Genetics of human obesity]*. Rev Med Interne, 2005. **26**(10): p. 802-11.
15. Havel, P.J., *Peripheral signals conveying metabolic information to the brain: short-term and long-term regulation of food intake and energy homeostasis*. Exp Biol Med (Maywood), 2001. **226**(11): p. 963-77.
16. Morton, G.J., et al., *Leptin action in the forebrain regulates the hindbrain response to satiety signals*. J Clin Invest, 2005. **115**(3): p. 703-10.
17. Broadwell, R.D. and M.W. Brightman, *Entry of peroxidase into neurons of the central and peripheral nervous systems from extracerebral and cerebral blood*. J Comp Neurol, 1976. **166**(3): p. 257-83.
18. Legradi, G. and R.M. Lechan, *Agouti-related protein containing nerve terminals innervate thyrotropin-releasing hormone neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus*. Endocrinology, 1999. **140**(8): p. 3643-52.

19. Fekete, C., et al., *alpha-Melanocyte-stimulating hormone is contained in nerve terminals innervating thyrotropin-releasing hormone-synthesizing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus and prevents fasting-induced suppression of prothyrotropin-releasing hormone gene expression*. J Neurosci, 2000. **20**(4): p. 1550-8.
20. Swanson, L., Kuypers HG, *The paraventricular nucleus of the hypothalamus: cytoarchitectonic subdivisions and organization of the projections to the pituitary, dorsal vagal complex, and spinal cord as demonstrated by retrograde fluorescence double-labeling methods* J Comp Neurol, 1980. **194**: p. 555-70.
21. Saper, C.B., et al., *Direct hypothalamo-autonomic connections*. Brain Res, 1976. **117**(2): p. 305-12.
22. Swanson, L.W. and P.E. Sawchenko, *Hypothalamic integration: organization of the paraventricular and supraoptic nuclei*. Annu Rev Neurosci, 1983. **6**: p. 269-324.
23. Bernardis, L.L. and L.L. Bellinger, *The dorsomedial hypothalamic nucleus revisited: 1986 update*. Brain Res, 1987. **434**(3): p. 321-81.
24. Kalra, S.P. and P.S. Kalra, *NPY and cohorts in regulating appetite, obesity and metabolic syndrome: beneficial effects of gene therapy*. Neuropeptides, 2004. **38**(4): p. 201-11.
25. Allen, Y.S., et al., *Neuropeptide Y distribution in the rat brain*. Science, 1983. **221**(4613): p. 877-9.
26. Swart, I., et al., *Hypothalamic NPY, AGRP, and POMC mRNA responses to leptin and refeeding in mice*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2002. **283**(5): p. R1020-6.
27. Stanley, B.G., et al., *Neuropeptide Y chronically injected into the hypothalamus: a powerful neurochemical inducer of hyperphagia and obesity*. Peptides, 1986. **7**(6): p. 1189-92.
28. Billington, C.J., et al., *Effects of intracerebroventricular injection of neuropeptide Y on energy metabolism*. Am J Physiol, 1991. **260**(2 Pt 2): p. R321-7.
29. Egawa, M., H. Yoshimatsu, and G.A. Bray, *Neuropeptide Y suppresses sympathetic activity to interscapular brown adipose tissue in rats*. Am J Physiol, 1991. **260**(2 Pt 2): p. R328-34.
30. Broberger, C., *Brain regulation of food intake and appetite: molecules and networks*. J Intern Med, 2005. **258**(4): p. 301-27.
31. Yang, Y.K., et al., *Characterization of Agouti-related protein binding to melanocortin receptors*. Mol Endocrinol, 1999. **13**(1): p. 148-55.
32. Fan, W., et al., *Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome*. Nature, 1997. **385**(6612): p. 165-8.
33. Haskell-Luevano, C. and E.K. Monck, *Agouti-related protein functions as an inverse agonist at a constitutively active brain melanocortin-4 receptor*. Regul Pept, 2001. **99**(1): p. 1-7.
34. Nijenhuis, W.A., J. Oosterom, and R.A. Adan, *AgRP(83-132) acts as an inverse agonist on the human-melanocortin-4 receptor*. Mol Endocrinol, 2001. **15**(1): p. 164-71.

35. Rossi, M., et al., *A C-terminal fragment of Agouti-related protein increases feeding and antagonizes the effect of alpha-melanocyte stimulating hormone in vivo*. Endocrinology, 1998. **139**(10): p. 4428-31.
36. Pierroz, D.D., et al., *Effects of acute and chronic administration of the melanocortin agonist MTII in mice with diet-induced obesity*. Diabetes, 2002. **51**(5): p. 1337-45.
37. Yasuda, T., et al., *Hypothalamic melanocortin system regulates sympathetic nerve activity in brown adipose tissue*. Exp Biol Med (Maywood), 2004. **229**(3): p. 235-9.
38. Butler, A.A., et al., *Melanocortin-4 receptor is required for acute homeostatic responses to increased dietary fat*. Nat Neurosci, 2001. **4**(6): p. 605-11.
39. Farooqi, I.S., et al., *Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency*. J Clin Invest, 2000. **106**(2): p. 271-9.
40. Mencarelli, M., Meastrini S, Tagliaferri M, Brunani A, Letizia Petroni M, Liuzzi A, Diblasio AM, *Identification of three novel melanocortin 3 receptor (MC3R) mutations in patient with morbid obesity* Am Endocrin Soc, 2004. **ENDO 2004**: p. OR45-1.
41. Roseberry, A.G., et al., *Neuropeptide Y-mediated inhibition of proopiomelanocortin neurons in the arcuate nucleus shows enhanced desensitization in ob/ob mice*. Neuron, 2004. **41**(5): p. 711-22.
42. Marsh, D.J., et al., *Melanin-concentrating hormone 1 receptor-deficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. **99**(5): p. 3240-5.
43. Rodgers, R.J., et al., *Orexins and appetite regulation*. Neuropeptides, 2002. **36**(5): p. 303-25.
44. Mayer, J., *Glucostatic mechanism of regulation of food intake*. N Engl J Med, 1953. **249**(1): p. 13-6.
45. Thompson, D.A. and R.G. Campbell, *Hunger in humans induced by 2-deoxy-D-glucose: glucoprivic control of taste preference and food intake*. Science, 1977. **198**(4321): p. 1065-8.
46. Levin, B.E., A.A. Dunn-Meynell, and V.H. Routh, *Brain glucose sensing and body energy homeostasis: role in obesity and diabetes*. Am J Physiol, 1999. **276**(5 Pt 2): p. R1223-31.
47. Porrini, M., et al., *Weight, protein, fat, and timing of preloads affect food intake*. Physiol Behav, 1997. **62**(3): p. 563-70.
48. Fernstrom, J.D. and R.J. Wurtman, *Brain serotonin content: increase following ingestion of carbohydrate diet*. Science, 1971. **174**(13): p. 1023-5.
49. Rogers, P.J. and J.E. Blundell, *Reanalysis of the effects of phenylalanine, alanine, and aspartame on food intake in human subjects*. Physiol Behav, 1994. **56**(2): p. 247-50.
50. Woods, S.C., et al., *Suppression of food intake by intravenous nutrients and insulin in the baboon*. Am J Physiol, 1984. **247**(2 Pt 2): p. R393-401.
51. Rolls, B.J. and E.A. Bell, *Intake of fat and carbohydrate: role of energy density*. Eur J Clin Nutr, 1999. **53 Suppl 1**: p. S166-73.

52. Stanley, S., et al., *Hormonal regulation of food intake*. *Physiol Rev*, 2005. **85**(4): p. 1131-58.
53. Cohen, M.A., et al., *Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. **88**(10): p. 4696-701.
54. Okada, S., et al., *Enterostatin (Val-Pro-Asp-Pro-Arg), the activation peptide of procolipase, selectively reduces fat intake*. *Physiol Behav*, 1991. **49**(6): p. 1185-9.
55. Shargill, N.S., et al., *Enterostatin suppresses food intake following injection into the third ventricle of rats*. *Brain Res*, 1991. **544**(1): p. 137-40.
56. Fujimoto, K., et al., *Effect of intravenous administration of apolipoprotein A-IV on patterns of feeding, drinking and ambulatory activity of rats*. *Brain Res*, 1993. **608**(2): p. 233-7.
57. Stein, L.J. and S.C. Woods, *Gastrin releasing peptide reduces meal size in rats*. *Peptides*, 1982. **3**(5): p. 833-5.
58. Lavin, J.H., et al., *Interaction of insulin, glucagon-like peptide 1, gastric inhibitory polypeptide, and appetite in response to intraduodenal carbohydrate*. *Am J Clin Nutr*, 1998. **68**(3): p. 591-8.
59. Ladenheim, E.E., K.E. Wirth, and T.H. Moran, *Receptor subtype mediation of feeding suppression by bombesin-like peptides*. *Pharmacol Biochem Behav*, 1996. **54**(4): p. 705-11.
60. Lutz, T.A., E. Del Prete, and E. Scharrer, *Reduction of food intake in rats by intraperitoneal injection of low doses of amylin*. *Physiol Behav*, 1994. **55**(5): p. 891-5.
61. Arnelo, U., et al., *Chronic low dose islet amyloid polypeptide infusion reduces food intake, but does not influence glucose metabolism, in unrestrained conscious rats: studies using a novel aortic catheterization technique*. *Endocrinology*, 1997. **138**(10): p. 4081-5.
62. Batterham, R.L., et al., *Pancreatic polypeptide reduces appetite and food intake in humans*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. **88**(8): p. 3989-92.
63. Geary, N., J. Le Sauter, and U. Noh, *Glucagon acts in the liver to control spontaneous meal size in rats*. *Am J Physiol*, 1993. **264**(1 Pt 2): p. R116-22.
64. Lotter, E.C., et al., *Somatostatin decreases food intake of rats and baboons*. *J Comp Physiol Psychol*, 1981. **95**(2): p. 278-87.
65. Lieverse, R.J., et al., *Effects of somatostatin on human satiety*. *Neuroendocrinology*, 1995. **61**(2): p. 112-6.
66. Woods, S.C., et al., *Clinical endocrinology and metabolism. Regulation of energy homeostasis by peripheral signals*. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2004. **18**(4): p. 497-515.
67. Emond, M., et al., *Central leptin modulates behavioral and neural responsivity to CCK*. *Am J Physiol*, 1999. **276**(5 Pt 2): p. R1545-9.
68. Riedy, C.A., et al., *Central insulin enhances sensitivity to cholecystokinin*. *Physiol Behav*, 1995. **58**(4): p. 755-60.
69. Schwartz, M.W., et al., *Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance*. *Endocr Rev*, 1992. **13**(3): p. 387-414.
70. Woods, S.C., E. Decke, and J.R. Vasselli, *Metabolic hormones and regulation of body weight*. *Psychol Rev*, 1974. **81**(1): p. 26-43.

71. Orosco, M., et al., *Feeding-related immunoreactive insulin changes in the PVN-VMH revealed by microdialysis*. Brain Res, 1995. **671**(1): p. 149-58.
72. Havel, P.J., et al., *High-fat meals reduce 24-h circulating leptin concentrations in women*. Diabetes, 1999. **48**(2): p. 334-41.
73. Stein, D.T., et al., *The insulintropic potency of fatty acids is influenced profoundly by their chain length and degree of saturation*. J Clin Invest, 1997. **100**(2): p. 398-403.
74. Baura, G.D., et al., *Saturable transport of insulin from plasma into the central nervous system of dogs in vivo. A mechanism for regulated insulin delivery to the brain*. J Clin Invest, 1993. **92**(4): p. 1824-30.
75. Schwartz, M.W., et al., *Central nervous system control of food intake*. Nature, 2000. **404**(6778): p. 661-71.
76. Schwartz, M.W., et al., *Inhibition of hypothalamic neuropeptide Y gene expression by insulin*. Endocrinology, 1992. **130**(6): p. 3608-16.
77. Air, E.L., et al., *Small molecule insulin mimetics reduce food intake and body weight and prevent development of obesity*. Nat Med, 2002. **8**(2): p. 179-83.
78. Gerozissis, K., *Brain insulin and feeding: a bi-directional communication*. Eur J Pharmacol, 2004. **490**(1-3): p. 59-70.
79. Flier, J.S., *Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic*. Cell, 2004. **116**(2): p. 337-50.
80. Kolaczynski, J.W., et al., *Responses of leptin to short-term fasting and refeeding in humans: a link with ketogenesis but not ketones themselves*. Diabetes, 1996. **45**(11): p. 1511-5.
81. Kolaczynski, J.W., et al., *Response of leptin to short-term and prolonged overfeeding in humans*. J Clin Endocrinol Metab, 1996. **81**(11): p. 4162-5.
82. Saad, M.F., et al., *Sexual dimorphism in plasma leptin concentration*. J Clin Endocrinol Metab, 1997. **82**(2): p. 579-84.
83. Haffner, S.M., et al., *Leptin concentrations, sex hormones, and cortisol in nondiabetic men*. J Clin Endocrinol Metab, 1997. **82**(6): p. 1807-9.
84. Sinha, M.K., et al., *Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting*. J Clin Invest, 1996. **98**(6): p. 1277-82.
85. Banks, W.A., et al., *Leptin transport across the blood-brain barrier of the Koletsky rat is not mediated by a product of the leptin receptor gene*. Brain Res, 2002. **950**(1-2): p. 130-6.
86. Zakrzewska, K.E., et al., *Glucocorticoids as counterregulatory hormones of leptin: toward an understanding of leptin resistance*. Diabetes, 1997. **46**(4): p. 717-9.
87. Chalew, S., H. Nagel, and S. Shore, *The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in obesity*. Obes Res, 1995. **3**(4): p. 371-82.
88. O'Rahilly, S., et al., *Minireview: Human Obesity--Lessons from Monogenic Disorders*. Endocrinology, 2003. **144**(9): p. 3757-3764.
89. Schwartz, M.W., et al., *Evidence that plasma leptin and insulin levels are associated with body adiposity via different mechanisms*. Diabetes Care, 1997. **20**(9): p. 1476-1481.

90. El-Haschimi, K., et al., *Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity*. J Clin Invest, 2000. **105**(12): p. 1827-32.
91. Kaiyala, K.J., et al., *Obesity induced by a high-fat diet is associated with reduced brain insulin transport in dogs*. Diabetes, 2000. **49**(9): p. 1525-33.
92. Tataranni, P.A. and E. Ravussin, *Effect of fat intake on energy balance*. Ann N Y Acad Sci, 1997. **819**: p. 37-43.
93. Niswender, K.D. and M.W. Schwartz, *Insulin and leptin revisited: adiposity signals with overlapping physiological and intracellular signaling capabilities*. Front Neuroendocrinol, 2003. **24**(1): p. 1-10.
94. Spanswick, D., et al., *Insulin activates ATP-sensitive K⁺ channels in hypothalamic neurons of lean, but not obese rats*. Nat Neurosci, 2000. **3**(8): p. 757-8.
95. Vague, J., *The Degree of Masculine Differentiation of Obesities: A FACTOR DETERMINING PREDISPOSITION TO DIABETES, ATHEROSCLEROSIS, GOUT, AND URIC CALCULOUS DISEASE*. Am J Clin Nutr, 1956. **4**(1): p. 20-34.
96. Despres, J.P., *Abdominal obesity as important component of insulin-resistance syndrome*. Nutrition, 1993. **9**(5): p. 452-9.
97. Montague, C.T. and S. O'Rahilly, *The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity*. Diabetes, 2000. **49**(6): p. 883-8.
98. Albu, J.B., et al., *Visceral fat and race-dependent health risks in obese nondiabetic premenopausal women*. Diabetes, 1997. **46**(3): p. 456-62.
99. Fujimoto, W.Y., et al., *Visceral adiposity and incident coronary heart disease in Japanese-American men. The 10-year follow-up results of the Seattle Japanese-American Community Diabetes Study*. Diabetes Care, 1999. **22**(11): p. 1808-12.
100. Lewis, G.F., et al., *Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes*. Endocr Rev, 2002. **23**(2): p. 201-29.
101. Boden, G., *Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM*. Diabetes, 1997. **46**(1): p. 3-10.
102. Wajchenberg, B.L., *Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome*. Endocr Rev, 2000. **21**(6): p. 697-738.
103. Jensen, M.D., *Is visceral fat involved in the pathogenesis of the metabolic syndrome? Human model*. Obesity (Silver Spring), 2006. **14 Suppl 1**: p. 20S-24S.
104. Kabir, M., et al., *Molecular evidence supporting the portal theory: a causative link between visceral adiposity and hepatic insulin resistance*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2005. **288**(2): p. E454-61.
105. Walker, G.E., et al., *Deep subcutaneous adipose tissue: a distinct abdominal adipose depot*. Obesity (Silver Spring), 2007. **15**(8): p. 1933-43.
106. Miles, J.M. and M.D. Jensen, *Counterpoint: visceral adiposity is not causally related to insulin resistance*. Diabetes Care, 2005. **28**(9): p. 2326-8.
107. Goodpaster, B.H., et al., *Obesity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome in older men and women*. Arch Intern Med, 2005. **165**(7): p. 777-83.

108. Fox, C.S., et al., *Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study*. *Circulation*, 2007. **116**(1): p. 39-48.
109. Nielsen, S., et al., *Splanchnic lipolysis in human obesity*. *J Clin Invest*, 2004. **113**(11): p. 1582-8.
110. Lafontan, M. and M. Berlan, *Do regional differences in adipocyte biology provide new pathophysiological insights?* *Trends Pharmacol Sci*, 2003. **24**(6): p. 276-83.
111. Rizzo, M. and K. Berneis, *Small, dense low-density-lipoproteins and the metabolic syndrome*. *Diabetes Metab Res Rev*, 2007. **23**(1): p. 14-20.
112. Paradisi, G., et al., *Dual energy X-ray absorptiometry assessment of fat mass distribution and its association with the insulin resistance syndrome*. *Diabetes Care*, 1999. **22**(8): p. 1310-7.
113. Gan, S.K., et al., *Insulin action, regional fat, and myocyte lipid: altered relationships with increased adiposity*. *Obes Res*, 2003. **11**(11): p. 1295-305.
114. Van Pelt, R.E., et al., *Contributions of total and regional fat mass to risk for cardiovascular disease in older women*. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2002. **282**(5): p. E1023-1028.
115. Tanko, L.B., et al., *Peripheral adiposity exhibits an independent dominant antiatherogenic effect in elderly women*. *Circulation*, 2003. **107**(12): p. 1626-31.
116. Frayn, K.N., *Adipose tissue as a buffer for daily lipid flux*. *Diabetologia*, 2002. **45**(9): p. 1201-10.
117. Akazawa, S., et al., *Efficacy of troglitazone on body fat distribution in type 2 diabetes*. *Diabetes Care*, 2000. **23**(8): p. 1067-71.
118. Wilding, J., *Thiazolidinediones, insulin resistance and obesity: finding a balance*. *International Journal of Clinical Practice*, 2006. **60**(10): p. 1272-1280.
119. Kim, J.Y., et al., *Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue*. *J Clin Invest*, 2007.
120. Freedland, E.S., *Role of a critical visceral adipose tissue threshold (CVATT) in metabolic syndrome: implications for controlling dietary carbohydrates: a review*. *Nutr Metab (Lond)*, 2004. **1**(1): p. 12.
121. Gabrielsson, B.G., et al., *High expression of complement components in omental adipose tissue in obese men*. *Obes Res*, 2003. **11**(6): p. 699-708.
122. Hauner, H., *Secretory factors from human adipose tissue and their functional role*. *Proc Nutr Soc*, 2005. **64**(2): p. 163-9.
123. Shoelson, S.E., L. Herrero, and A. Naaz, *Obesity, inflammation, and insulin resistance*. *Gastroenterology*, 2007. **132**(6): p. 2169-80.
124. Berg, A.H. and P.E. Scherer, *Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease*. *Circ Res*, 2005. **96**(9): p. 939-49.
125. Motoshima, H., et al., *Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. **87**(12): p. 5662-7.
126. Fukuhara, A., et al., *Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin*. *Science*, 2005. **307**(5708): p. 426-30.

127. Yang, R.Z., et al., *Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2006. **290**(6): p. E1253-61.
128. Berndt, J., et al., *Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans*. Diabetes, 2005. **54**(10): p. 2911-6.
129. Malis, C., et al., *Total and regional fat distribution is strongly influenced by genetic factors in young and elderly twins*. Obes Res, 2005. **13**(12): p. 2139-45.
130. Bouchard, C., J.P. Despres, and P. Mauriege, *Genetic and nongenetic determinants of regional fat distribution*. Endocr Rev, 1993. **14**(1): p. 72-93.
131. Ukkola, O. and C. Bouchard, *Role of candidate genes in the responses to long-term overfeeding: review of findings*. Obes Rev, 2004. **5**(1): p. 3-12.
132. Tsai, Y.S. and N. Maeda, *PPARgamma: a critical determinant of body fat distribution in humans and mice*. Trends Cardiovasc Med, 2005. **15**(3): p. 81-5.
133. Arner, P., et al., *Expression of lipoprotein lipase in different human subcutaneous adipose tissue regions*. J Lipid Res, 1991. **32**(3): p. 423-9.
134. Fried, S.K., et al., *Lipoprotein lipase regulation by insulin and glucocorticoid in subcutaneous and omental adipose tissues of obese women and men*. J Clin Invest, 1993. **92**(5): p. 2191-8.
135. Marin, P., et al., *Androgen treatment of abdominally obese men*. Obes Res, 1993. **1**(4): p. 245-51.
136. Elbers, J.M., et al., *Effects of sex steroid hormones on regional fat depots as assessed by magnetic resonance imaging in transsexuals*. Am J Physiol, 1999. **276**(2 Pt 1): p. E317-25.
137. Bujalska, I.J., S. Kumar, and P.M. Stewart, *Does central obesity reflect "Cushing's disease of the omentum"? Lancet*, 1997. **349**(9060): p. 1210-3.
138. Bjorntorp, P. and R. Rosmond, *Obesity and cortisol*. Nutrition, 2000. **16**(10): p. 924-36.
139. Wilcox, G., *Insulin and insulin resistance*. Clin Biochem Rev, 2005. **26**(2): p. 19-39.
140. Rabasa-Lhoret, R. and M. Laville, *[How to measure insulin sensitivity in clinical practice?]*. Diabetes Metab, 2001. **27**(2 Pt 2): p. 201-8.
141. Verges, B., *[Insulin sensitivity and lipids]*. Diabetes Metab, 2001. **27**(2 Pt 2): p. 223-7.
142. Scheen, A.J., *[The insulin sensitivity concept]*. Diabetes Metab, 2001. **27**(2 Pt 2): p. 193-200.
143. Oh, D.K., T. Ciaraldi, and R.R. Henry, *Adiponectin in health and disease*. Diabetes Obes Metab, 2007. **9**(3): p. 282-9.
144. Dandona, P., A. Aljada, and A. Bandyopadhyay, *Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes*. Trends Immunol, 2004. **25**(1): p. 4-7.
145. Dandona, P., et al., *Anti-inflammatory effects of insulin*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2007. **10**(4): p. 511-7.

146. DeFronzo, R.A., J.D. Tobin, and R. Andres, *Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance*. Am J Physiol, 1979. **237**(3): p. E214-23.
147. Riccardi, G., et al., *PASSCLAIM--body weight regulation, insulin sensitivity and diabetes risk*. Eur J Nutr, 2004. **43 Suppl 2**: p. II7-II46.
148. Matthews, D.R., et al., *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man*. Diabetologia, 1985. **28**(7): p. 412-9.
149. Levy, J.C., D.R. Matthews, and M.P. Hermans, *Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program*. Diabetes Care, 1998. **21**(12): p. 2191-2.
150. Wallace, T.M., J.C. Levy, and D.R. Matthews, *Use and abuse of HOMA modeling*. Diabetes Care, 2004. **27**(6): p. 1487-95.
151. Abdul-Ghani, M.A., et al., *Muscle and Liver Insulin Resistance Indexes Derived From the Oral Glucose Tolerance Test*. Diabetes Care, 2007. **30**(1): p. 89-94.
152. Soonthornpun, S., et al., *Novel insulin sensitivity index derived from oral glucose tolerance test*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(3): p. 1019-23.
153. Conus, F., R. Rabasa-Lhoret, and F. Peronnet, *Characteristics of metabolically obese normal-weight (MONW) subjects*. Appl Physiol Nutr Metab, 2007. **32**(1): p. 4-12.
154. Dvorak, R.V., et al., *Phenotypic characteristics associated with insulin resistance in metabolically obese but normal-weight young women*. Diabetes, 1999. **48**(11): p. 2210-4.
155. Carr, M.C., *The emergence of the metabolic syndrome with menopause*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(6): p. 2404-11.
156. *Screening for Diabetes*. Diabetes Care, 2002. **25**(90001): p. 21S-24.
157. Del Prato, S., et al., *Basal plasma insulin levels exert a qualitative but not quantitative effect on glucose-mediated glucose uptake*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 1995. **268**(6): p. E1089-1095.
158. Karelis, A.D., et al., *The Metabolically Healthy but Obese Individual Presents a Favorable Inflammation Profile*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(7): p. 4145-4150.
159. Kotronen, A., et al., *LIVER FAT IN THE METABOLIC SYNDROME*. J Clin Endocrinol Metab, 2007: p. jc.2007-0482.
160. Kim, J., et al., *Total-body skeletal muscle mass: estimation by a new dual-energy X-ray absorptiometry method*. Am J Clin Nutr, 2002. **76**(2): p. 378-83.
161. Pietrobelli, A., et al., *Dual-energy X-ray absorptiometry body composition model: review of physical concepts*. Am J Physiol, 1996. **271**(6 Pt 1): p. E941-51.
162. Thomsen, T.K., V.J. Jensen, and M.G. Henriksen, *In vivo measurement of human body composition by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)*. Eur J Surg, 1998. **164**(2): p. 133-7.
163. Wolever, T.M., et al., *Variation of postprandial plasma glucose, palatability, and symptoms associated with a standardized mixed test meal versus 75 g oral glucose*. Diabetes Care, 1998. **21**(3): p. 336-340.

164. Cobelli, C., et al., *ASSESSMENT OF BETA CELL FUNCTION IN HUMANS, SIMULTANEOUSLY WITH INSULIN SENSITIVITY AND HEPATIC EXTRACTION, FROM INTRAVENOUS AND ORAL GLUCOSE TEST*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2007: p. 00421.2006.
165. Ceriello, A., et al., *Postprandial hyperglycaemia and cardiovascular complications of diabetes: an update*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2006. **16**(7): p. 453-6.
166. Ferrannini, E., *Insulin Resistance and Hypersecretion in Obesity*. Ele Ferrannini, Andrea Natali, Patrick Bell, Paolo Cavallo-Perin, Nebojsa Lalic, and Gertrude Mingrone, on behalf of the European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). J. Clin. Invest., 1997. **100**(5): p. 1166-1173.
167. Despres, J.P. and I. Lemieux, *Abdominal obesity and metabolic syndrome*. Nature, 2006. **444**(7121): p. 881-7.
168. Fujioka, S., et al., *Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity*. Metabolism, 1987. **36**(1): p. 54-9.
169. Despres, J.P., et al., *Role of deep abdominal fat in the association between regional adipose tissue distribution and glucose tolerance in obese women*. Diabetes, 1989. **38**(3): p. 304-9.
170. Snijder, M.B., et al., *What aspects of body fat are particularly hazardous and how do we measure them?* Int J Epidemiol, 2006. **35**(1): p. 83-92.
171. Stolic, M., et al., *Glucose uptake and insulin action in human adipose tissue--influence of BMI, anatomical depot and body fat distribution*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2002. **26**(1): p. 17-23.
172. Yildiz, B.O. and I.C. Haznedaroglu, *Rethinking leptin and insulin action: therapeutic opportunities for diabetes*. Int J Biochem Cell Biol, 2006. **38**(5-6): p. 820-30.
173. Bergman, R.N., et al., *Abdominal obesity: role in the pathophysiology of metabolic disease and cardiovascular risk*. Am J Med, 2007. **120**(2 Suppl 1): p. S3-8; discussion S29-32.
174. Yang, X. and U. Smith, *Adipose tissue distribution and risk of metabolic disease: does thiazolidinedione-induced adipose tissue redistribution provide a clue to the answer?* Diabetologia, 2007.
175. Mulligan, K., et al., *Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2000. **23**(1): p. 35-43.